

AUS DEM ANATOMISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

Direktor: Prof. Dr. med. GIAN TÖNDURY

**Ein Beitrag
zur Frage der Entstehung
der Pseudenkephalie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von

Jürg Mario Bivetti

von Sils/Segl und Castasegna GR

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *G. Töndury*

ZÜRICH 1954

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH

AUS DEM ANATOMISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

Direktor: Prof. Dr. med. GIAN TÖNDURY

**Ein Beitrag
zur Frage der Entstehung
der Pseudenkephalie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von

Jürg Mario Bivetti

von Sils/Segl und Castasegna GR

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *G. Töndury*

ZÜRICH 1954

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH



Erscheint im
SCHWEIZER ARCHIV FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE
Band 73, 1954

Ein Beitrag zur Frage der Entstehung der Pseudencephalie

Von JÜRGEN MARIO BIVETTI

I. Einleitung

Das Interesse für Mißbildungen beim Menschen, aber auch beim Säuger ist von jeher groß gewesen, und es hat nicht an Versuchen gefehlt, typische Mißbildungen zu beschreiben und unter ihren Erscheinungsformen Ordnung zu schaffen. Alle diese Untersuchungen haben aber, da sie von der fertigen Mißbildung ausgingen, auch wenn sie nach wissenschaftlichem Maßstab durchgeführt wurden, keine befriedigenden Einblicke in das eigentliche Wesen einer Mißbildung gewährt.

Die Beschreibung der fertigen Mißbildung allein erlaubt nur in den wenigsten Fällen Rückschlüsse auf ihre Entstehungsweise. Aus diesem Grunde hat *Darwin* als einer der ersten versucht, durch das Experiment Mißbildungen zu erzeugen, und es ist ihm auch geglückt, auf diesem Wege Mißbildungen hervorzurufen, die bis in ihre letzten Einzelheiten spontan entstandenen glichen. *Darwin* und viele andere nach ihm haben sich aber damit begnügt, künstlich Mißbildungen zu erzeugen, was ihnen mit den verschiedensten physikalischen, thermischen und chemischen Methoden gelungen ist. Da sie sich aber nur für die fertige Mißbildung interessierten, blieb der Beitrag der experimentellen Teratologie für das Verständnis des Wesens einer Mißbildung äußerst bescheiden.

Im Gegensatz zur experimentellen Teratologie versucht die Entwicklungsphysiologie unter Zuhilfenahme des Experimentes, Einblicke in die Kausalzusammenhänge zu gewinnen, die den normalen Entwicklungsvorgang beherrschen.

Im entwicklungsphysiologischen Experiment werden auf operativem oder chemischem Wege klar wahrnehmbare Änderungen am Gesamtplan des sich entwickelnden Keimlings vorgenommen, die es ermöglichen, Fragen der Entwicklungspotenzen, der Determination, des Wachstums und der Differenzierung zu untersuchen. Als Folge der vorgenommenen Eingriffe am Keim entstehen als Nebenbefunde Mißbildungen, so daß die Entwicklungsphysiologie auch Einblicke in das Wesen der Teratologie gewährt.

Es kann sich hier nicht darum handeln, eine Übersicht über die grundlegenden entwicklungsphysiologischen Ergebnisse zu geben. Wir begnügen uns mit dem Hinweis auf zwei Phänomene, deren Klärung der entwicklungsphysiologischen Forschung zu verdanken ist und die auch für das Verständnis der Entstehung von Mißbildungen von großer Bedeutung sind.

1. Wird zu Beginn der Gastrulation ein kleines Stück aus der dorsalen Urmundlippe eines Molchkeimes in die spätere Bauchseite eines andern, gleich alten Keimes transplantiert, dann setzt das Implantat seine Entwicklungstendenzen auch an der fremden Stelle durch. Es bildet eine sekundäre Urmundlippe, verlagert sich als sekundäres Urdarmdach in das Keiminnere und induziert in der darüberliegenden Epidermis die Entwicklung eines, unter Umständen sehr vollständig gegliederten sekundären Neuralrohres.

Die Entwicklung eines Medullarrohres ist also abhängig von der Unterlagerung des Ektoderm durch das Material, das zu Beginn der Gastrulation in der dorsalen Urmundlippe liegt.

Durch operative Eingriffe in der dorsalen Urmundlippe (*Schenk, Töndury*) können Defekte im Urdarmdach gesetzt werden, die von entsprechenden Störungen im Medullarrohr begleitet sind. Durch quantitative Abstufung der Defekte im Bereiche des sogenannten Kopfororganisators gelingt z. B. die Erzeugung einer eigentlichen Mißbildungsreihe der Kopfanlagen der operierten Keimlinge. Damit wurde die Abhängigkeit der Entwicklung eines normal gegliederten Hirnrohres von der ungestörten Einrollung und Ausbreitung des Urdarmdaches bewiesen. Die Entwicklung des Nervenrohres erfolgt also auf dem Wege einer abhängigen Differenzierung.

2. Experimentelle Beeinflussung der Entwicklung durch Chemikalien haben gezeigt, daß es in der embryonalen Entwicklung Phasen besonderer Empfindlichkeit gibt (*Töndury*). Werden Keime in solchen Phasen äußeren Schädigungen ausgesetzt, dann entstehen Mißbildungen, die leicht reproduzierbar sind. Voraussetzung für das Gelingen solcher Versuche ist einzig die Kenntnis dieser kritischen Entwicklungsstufen.

Neuerdings hat auch die experimentelle Genetik das Bestehen solcher empfindlicher Phasen nachgewiesen und gezeigt, daß die Wirkung der Gene in der Embryonalentwicklung phasenspezifisch ist, eine Beobachtung, die für das Verständnis erbbedingter Entwicklungsstörungen von besonderem Werte ist.

Die erwähnten entwicklungsphysiologischen Experimente sind besonders gut geeignet, Einblicke in die Kausalzusammenhänge der Entwicklung des Neuralrohres zu gewähren. Sie sind aber auch für das Verständnis der Ge-

nese von Mißbildungen unentbehrlich. Dies trifft besonders für die vorkommenden Entwicklungsstörungen zu, die sich mit Vorzug in der Gehirnregion lokalisieren, wie Mikrokephalie, Arhinenkephalie und Zyklopie.

Unter den bekannten und in zahlreichen Publikationen beschriebenen Mißbildungen des Gehirns beim Menschen und beim Säuger finden sich aber auch solche, die nicht auf einer primären Störung der Induktion beruhen, sondern einen ganz anderen Entstehungsmechanismus besitzen. Wir denken dabei an Entwicklungsstörungen, die nur das Neurokranium und das Gehirn betreffen und deren gemeinsames Merkmal eine mehr oder weniger ausgedehnte Spaltbildung ist. Im ausgeprägtesten Fall (*Anencephalie*) ist vom Schädel nur eine rudimentäre und deformierte Basis vorhanden. Vom Groß- bis zum Nachhirn fehlt alles. Bei geringeren Graden des Defektes sind die Derivate des Mes- und Rhombenkephalon vorhanden, aber auch die Störung am Schädel ist weniger ausgeprägt (*Pseudencephalie*, *Hemikephalie*). Bei beiden Formen liegt an Stelle des Defektes eine schwammige rote, wulstige Masse, die den Rest des Gehirns und der Adergeflechte darstellt. Von den Hirnnerven sind alle vorhanden, ebenso die Augen und Augenmuskeln, trotzdem Tractus und Fasciculus opticus fehlen können.

Diese Mißbildungen werden als Stufen verschiedenen Grades ein und derselben Entwicklungsstörung angesehen, nämlich der mangelhaften Anlage und Ausbildung der Medullarplatte oder des unvollkommenen Schlusses der Medullarrinne (*Ernst*, 1928).

Wir hatten Gelegenheit, eine Reihe von menschlichen Keimlingen von 11–30 mm SSL zu untersuchen, die eine in Bildung begriffene schwere Hirnstörung mit Defekten an der Schädelanlage zeigten und halten unsere Befunde für besonders wertvoll und aufschlußreich, da die Störungen in statu nascendi erfaßt werden konnten. Wie wir im folgenden Abschnitt darzulegen haben, gehören sie in die Gruppe der sogenannten Pseudencephalie und geben einen Einblick in die Entstehungsweise dieser Mißbildung, die bisher nur in ihrem fertigen Zustand beschrieben worden ist, so daß für ihre Entstehungsweise nur hypothetische Annahmen diskutiert wurden.

II. Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung standen uns die Schnittserien von sechs menschlichen Embryonen zur Verfügung, die alle in gutem Zustand in Bouin'scher Lösung fixiert werden konnten. Zwei Schnittserien waren mit Azan, drei mit Hämatoxylin-Eosin und eine mit Hämatoxylin-Eosin-Orange gefärbt worden.

III. Untersuchungsbefunde

1. Embryo 186

Embryo 186 (14 mm SSL) wurde durch Uterotomie gewonnen. Es handelte sich um die fünfte Graviddität einer Frau, die bereits Mutter von 4 gesunden Kindern ist. Uterotomie und Sterilisation erfolgten aus psychiatrischen Gründen.

Schon eine ganz oberflächliche Inspektion des Keimlings zeigt das Bestehen einer schwerwiegenden Mißbildung im Bereiche des Kopfes. Unter normalen Verhältnissen (Abb. 1) ist der Kopf in der Nackenbeuge gegenüber dem Rumpf fast rechtwinklig ab-

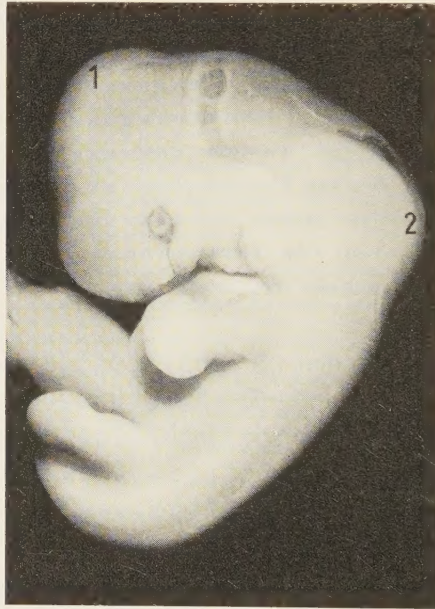


Abb. 1

Normaler Kontrollembrryo von 14 mm SSL. 1 = Scheitelbeuge, 2 = Nackenbeuge.

gebogen. Seine Form wird von den verschiedenen Krümmungen des embryonalen Hirnröhres bestimmt. Die Nackenbeuge entspricht der Abknickung des Rautenhirns gegenüber der Medulla spinalis. Die Scheitelbeuge entsteht durch die Plica encephali ventralis im Bereich des Mittelhirns. Diese ist spitzwinklig, so daß sich die ventralwärts gerichtete Brückenbeuge und die rostralen Anteile des embryonalen Hirnröhres beinahe berühren. Der Kopf endet mit den beiden auf Abb. 1 sehr deutlich sichtbaren, von den beiden Hemisphärenanlagen bedingten Stirnwülsten. Die Gesichtsregion tritt noch sehr stark zurück. Sie wird von den verschiedenen Gesichtswülsten modelliert, die eben im Begriff stehen, zu verstreichen. Im Gegensatz dazu zeigt die Kopfanlage von Embryo 186 (Abb. 2) schwerwiegende Störungen. Nur die Nackenbeuge ist unverändert. Vom durchsichtigen beim Kontrollembrryo leicht konvexen Rautenhirndach (vgl. Abb. 1) ist nichts zu sehen. Diese Stelle ist vielmehr leicht sattelförmig eingedellt. Von der Rautengrube, die auf Abb. 1 in ganzer Ausdehnung sichtbar ist, ist kaum etwas

zu entdecken und man gewinnt den Eindruck, daß die rostral auf das Rhombenkephalon folgenden Hirnteile in die Lichtung des 4. Ventrikels hineingepreßt wurden. Im Bereiche der Scheitelbeuge (Abb. 2) besteht ein ausgedehnter Weichteildefekt von etwa elliptischer Form, durch welchen Teile des Hirnröhres blumenkohlartig nach außen quellen. Die Oberfläche dieses Hirnabschnittes, bei dem es sich wahrscheinlich um Mes- und Dienkephalon handelt, ist wulstig, und man sieht deutlich, daß das Dach des Ventrikels defekt ist. Auch die Stirnregion entbehrt einer normalen Konfiguration, die Stirnhöcker sind kaum angedeutet. Im Gegensatz zu diesen schweren Störungen im Bereich der Anlage des Gehirnschädels erscheint die Gesichtspartie normal ausgebildet.



Abb. 2

Linke Profilansicht von Embryo 186 (14 mm SSL). 1 = aus dem Schädeldefekt quellende Hirnanteile.

Der Rumpf ist, abgesehen von einem wahrscheinlich artefiziell entstandenen Defekt im Bereich der vordern Bauchwand, normal, ebenso die Extremitätenanlagen.

Die Schnittuntersuchung des in eine Querschnittserie zerlegten Embryo zeigt, wie nach den schon makroskopisch sichtbar gewesenen schweren Veränderungen zu erwarten war, folgende Besonderheiten:

Abb. 3 stellt einen Horizontalschnitt durch das Rautenhirn dar, auf welchem auch die nach außen gequollenen Anteile des Hirnröhres etwa in ihrer Mitte getroffen sind. Das Rhombenkephalon wird von der gut durchbluteten Meninx primitiva eingehüllt. Die nach außen anschließende Weichteildecke ist noch rein bindegewebig und unverletzt. Die gewebliche Differenzierung des Hirnröhres des ausgezeichnet erhaltenen Keimlings ist in jeder Beziehung als normal zu betrachten. Die Lichtung des 4. Ventrikels ist, wie schon nach der makroskopischen Betrachtung des Keimlings zu erwarten war, stark eingeengt (Abb. 2). Die rostral auf das Rautenhirn folgenden Abschnitte sind in

die Rautengrube hineingedrängt worden und füllen sie bis auf eine enge Spalte aus. Besonders deutlich ist dies am Verhalten des Kleinhirnwulstes zu erkennen (Abb. 3, linke Seite). Die in Einstülpung begriffenen Anlagen der Plexus chorioidei sind gut zu sehen. Es zeigt sich aber, daß die Verbindung zum Hirnrohr wohl als Folge der abnormen Verlagerung der beiden Kleinhirnwülste durchgerissen ist.

Nach vorne schließt sich die Anlage des Mesenkephalon an, dessen Dach geborsten ist, so daß sich der Aquaeductus mesencephali wie ein Trichter nach außen breit öffnet. Die nach außen quellenden Anteile des Mesenkephalon sind zum Teil von einer dünnen, gefäßführenden Mesenchymlage bedeckt. In der Epidermis und dem sie unterlagern-

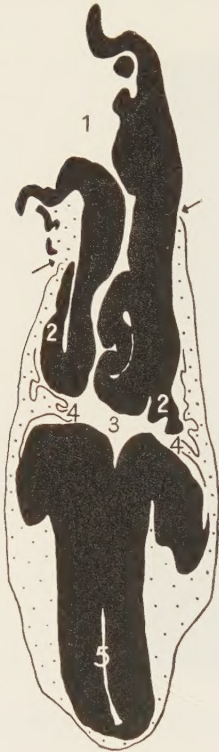


Abb. 3

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 186 auf Höhe der Nackenbeuge. 1 = Mittelhirn, dessen Dach geborsten ist, → ← = Defekt im embryonalen Schädel, 2 = Kleinhirnwulst 3 = 4. Ventrikel, 4 = Plexus chorioideus ventriculi IV., 5 = Medulla oblongata.

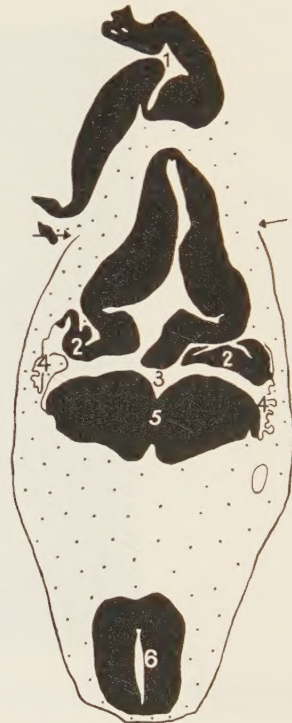


Abb. 4

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 186 auf Höhe der Brückenbeuge (5). 1 = kranialer Schenkel des Mittelhirns, 2 = Kleinhirnwulst, 3 = Ventriculus IV., 4 = Recessus lateralis ventriculi IV., 6 = Rückenmark, → ← = Defekt der Schädelkalotte.

den Bindegewebe ist eine scharfe Defektlinie zu sehen, die auf der rechten Seite weiter rostralwärts reicht als links.

Im ganzen erhalten wir den Eindruck, daß hier eine an sich zu eng gewesene Weichteildecke sekundär gesprengt wurde. Das erklärt die wohl primär vorhanden gewesene Einengung der Lichtung des 4. Ventrikels und das sekundäre Herausquellen des Mesenkephalon durch die Weichteilöffnung gegen die Amnionhöhle hin.

Auf Abb. 4 ist ein Schnitt durch die Brückenbeuge wiedergegeben, welcher auch das quergeschnittene normal konfigurierte Rückenmark zeigt, das allseitig von der *Meninx primitiva* umschlossen ist. Die Brückenbeuge, ebenfalls quer getroffen, ist dem Alter entsprechend ausgebildet. Die in Entwicklung begriffenen *Recessus laterales ventriculi IV.* sind deutlich zu erkennen. Auch auf diesem Schnitt ist die Einengung der Ventrikellichtung auffallend, wobei auf der rechten Bildseite der von seiner Nachbarschaft vollkommen losgelöste und in den Ventrikel verlagerte Kleinhirnwulst sichtbar ist. Der Übergang in den *Aquaeductus mesencephali* und dieser selbst sind wohl wegen der kaudalwärts erfolgten Verdrängung der Mittelhirnanlage unregelmäßig gestaltet. Der Defekt in den das Hirnröhr nach außen bedeckenden Anteilen läßt deutlich erkennen, daß es sich um eine spontane Defektbildung handelt. Von den durch die Weichteillücke nach außen getretenen Hirnabschnitten ist ein Rest zu sehen, der ohne



Abb. 5

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 186 im Gebiet des Prosencephalon. 1 = Anteil des Zwischenhirns, der aus dem Weichteildefekt ragt, 2 = Koagula der Hirnsubstanz aufgelagert, 3 = III. Ventrikel, 4 = Öffnungen in der Wand und im Boden des 3. Ventrikels, 5 = linke Hemisphäre, 6 = rechte Hemisphäre, → ← = Weichteildefekt des Kopfes, 7 = *Recessus supraopticus*.

Verbindung mit dem übrigen Hirnröhr ist. Es handelt sich dabei um den kranialen Schenkel des Mesencephalon.

Aus den folgenden Schnitten, die außer dem Rückenmark Di- und Telenkephalon treffen, kann man entnehmen, daß nicht nur das Mittelhirn, sondern auch das Zwischenhirn und Teile der Hemisphären in die Defektbildung einbezogen sind. Auf Abb. 5 ist zu sehen, daß der Weichteildefekt viel enger geworden ist. Die nach außen hängenden Anteile des Zwischenhirns besitzen teils einen dünnen Mesenchymüberzug, teils sind grobe Koagula der Hirnsubstanz direkt aufgelagert. Der 3. Ventrikel ist unregelmäßig gestaltet, seine Wände sind tief gefaltet, Boden und linke Ventrikelwand durch Öffnungen unterbrochen. Auf jeder Seite des Zwischenhirns, nach außen von Binde-

gewebe und Epidermis überzogen, sind die auf engstem Raum untergebrachten Hemisphären zu sehen. Sie befinden sich in einer deutlichen Zwangslage. Die Ventrikellichtung ist sehr schmal und kommuniziert durch das auf dem dargestellten Schnitt getroffene Foramen interventriculare Monroi mit der Lichtung des 3. Ventrikels. Die ganze Situation ist so bizarr, daß es fast unmöglich erscheint, weitere Einzelheiten zu identifizieren. Auffällig ist auch die in diesem Bereich sehr starke Durchblutung der Meninx primitiva, an die sich eng gewobene Lagen von Bindegewebe anschließen. Auch dieser Schnitt vermittelt einen Eindruck der Zwangslage, in welcher sich das Hirnrohr befindet.

Schließlich beschreiben wir noch einen Schnitt auf Augenhöhe (Abb. 6), der außerhalb des Epidermisdefektes durchgeht. Bei dem allseitig von einem Bindegewebsmantel umschlossenen Hirnabschnitt handelt es sich um den rostralen Teil des Dienkephalon,



Abb. 6

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 186 auf Augenhöhe. 1, 2, 3 = wie in Abb. 5, 4 = linke Hemisphäre, 5 = rechte Hemisphäre.

dem sich, wie auf Abb. 5, die beiden Hemisphären anlegen. Die sagittal gestellte Lichtung des 3. Ventrikels besitzt basal zwei Unterbrüche ihrer Wandung, frontal ist die Verbindung zu den Seitenventrikeln zu sehen. Diese sind spaltförmig und besitzen, was links im Bilde besonders deutlich zu erkennen ist, infolge der starken Faltung der Hemisphärenwand, eine sehr unregelmäßige Gestalt.

Auf den letzten Schnitten durch das Telenkephalon findet man Blutungen in die Meninx primitiva, die an vorderen Ende der Fissura interhemisphaerica und an der vordern Begrenzung des rechten Seitenventrikels liegen.

Die Untersuchung des mikroskopischen Wandbaues des Hirnrohrs hat an keiner Stelle Abweichungen von der normalen Struktur ergeben. Der Feinbau entspricht sowohl im Bereich der beiden Hemisphärenanlagen als auch derjenigen des Hirnstammes ungefähr Verhältnissen, wie sie bei gleich alten Kontrollembryonen gefunden werden.

Aus allen Befunden glauben wir schließen zu dürfen, daß die ursprüngliche Anlage des Hirnrohres normal gewesen ist. Die gefundenen Störungen, von welchen Mesencephalon, Diencephalon und die beiden Hemisphärenblasen besonders stark betroffen sind, halten wir für sekundär entstanden und verweisen in diesem Zusammenhang auf die allgemeine Besprechung in der Diskussion.

Die Untersuchung des übrigen Embryo hat ergeben, daß sich die Anlagen der Hörbläschen und der Augen vollkommen normal differenziert haben. Eine Unregelmäßigkeit findet sich aber an der Wirbelsäule. Die Wir-



Abb. 7

Aufsicht auf den Kopf von Embryo 261. 1 = offengebliebener Teil des Myelencephalon, 2 = erhalten gebliebene Weichteilbrücke, die die geschlossenen Teile des Myelencephalon deckt, 3 = Aufsicht auf das nach außen getretene Mesencephalon.

bei der untern Hals-, der Brust- und der obern Lendenwirbelsäule zeigen alle einen Defekt an der Wurzel des Wirbelbogens rechts. Eine blutgefüllte Blase liegt direkt ventral von dieser Defektstelle und dorsal von der rechten Lungenanlage. Die Pleurahöhle ist intakt und gegen diese Blase, die mit dem Wirbelkanal in Verbindung steht, abgeschlossen.

2. Embryo 261

Aus der Krankengeschichte entnehmen wir, daß die Uterotomie in diesem Fall wegen eines Gehirntumors der Mutter, die 1949 eine normale Geburt hatte, vorgenommen werden mußte.

Embryo 261 (18 mm SSL) zeigt, wie der vorhergehende Keimling, einen ausgedehnten Defekt an der Schädelkalotte im Umkreis der Scheitelbeuge. Dies kommt sehr deutlich auf Abb. 7 zum Ausdruck, die eine Aufsicht auf den embryonalen Kopf darstellt. In der Gegend der Nackenbeuge ragt zudem durch eine, in dieser Ansicht schlitzförmig erscheinende Lücke in der Anlage der Schädelkalotte, ein zungenförmiger Hirnabschnitt nach außen, der, nach dem Verhalten der mittelständigen Rinne zu schließen, als offen gebliebenes Myelenkephalon angesehen werden muß.

Der Defekt in der Gegend der Scheitelbeuge hat eine ähnliche Form wie bei Embryo 186, ist scharf begrenzt und teilweise vom Mesenkephalon, das an dieser Stelle nach außen quillt, überlagert (Abb. 8.). Das Dach des Mesenkephalon klappt auseinander (Abb. 7), so daß die in diesem Stadium noch weite Lichtung des Aquaeductus



Abb. 8

Linke Profilansicht von E 261. 1, 2, 3 wie in Abb. 7, 4 = nach außen getretene Abschnitte des Zwischenhirns.

Sylvii breit offen steht. Die Mittelhirnwand ist außerdem nach beiden Seiten umgekrempelt und überlagert die Defektränder. Auf dem Profilbild bemerken wir, daß offenbar auch Teile des Dienkephalon nach außen getreten sind.

Am übrigen Kopf fällt nichts Besonderes auf. Rumpf und Extremitätenanlagen scheinen normal zu sein.

Der Embryo wurde in eine Querschnittserie zerlegt, aus welcher einige typische Schnitte zur Beschreibung herausgegriffen werden.

Auf Abb. 9 ist ein Horizontalschnitt auf Höhe der Brückenbeuge wiedergegeben. Der Erhaltungszustand der Gewebe ist ausgezeichnet. Die Hirnwand zeigt überall die für das Alter charakteristische Gliederung in Matrix, Mantelzone und Randschleier. Das Myelenkephalon hat seine Entwicklung im Stadium der Medullarrinne eingestellt.

Der Ventrikel bildet hier eine tiefe, schon makroskopisch sichtbar gewesene Rinne, die mit dem Cavum amnii in breiter Kommunikation steht (Abb. 7, 9). Die Matrix, welche der ventrikulären Zellschicht des 4. Ventrikels entspricht, überzieht auch die nach außen gekehrten Wülste und endet erst weit lateral. Da an dieser Stelle ein Epidermisdefekt besteht, fehlt der in ähnlichen Fällen vorhandene Übergang des Neural in das Hautektoderm. Es liegt also bei Embryo 261 eine Rhachischisis vor, eine Komplikation, die wir nur in diesem einen Falle vorgefunden haben.

Auf Abb. 9 ist auch die auffallend enge Lichtung des 4. Ventrikels zu sehen mit den Recessus laterales und den in Bildung begriffenen Plexus chorioidei. Nur durch wenig Mesenchym getrennt, schließen sich die Derivate des Prosencephalon nach vorne an. Das Dienkephalon ist auf Höhe des Foramen interventriculare Monroi getroffen.

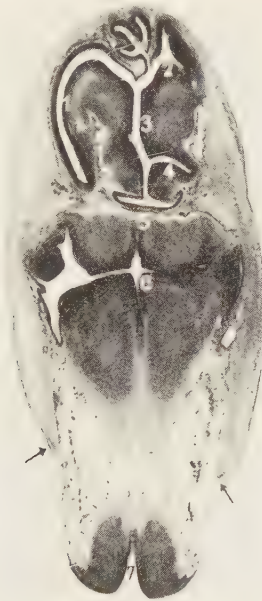


Abb. 9

Horizontalschnitt durch den Kopf von E 261 auf Höhe der Brückenbeuge. 1 = linke Hemisphäre, 2 = rechte Hemisphäre, 3 = 3. Ventrikel, 4 = Recessus supraopticus, 5 = Pons, 6 = 4. Ventrikel, 7 = Myelencephalon, → < = Weichteildefekt in der Schädelkalotte.

Die linke Hemisphäre besitzt eine auffallend enge Ventrikellichtung und erinnert damit an Verhältnisse, wie wir sie schon für Embryo 186 beschrieben haben. Die rechte Hemisphäre ist nach rostral verlagert und liegt eingeklemmt zwischen Schädelwand und linker Hemisphäre. Sie besitzt eine durch tiefe Falten unterteilte Lichtung und erinnert in ihrer Form an ein Kleeblatt.

Die weitere Analyse der Schnittserie zeigt, daß der 4. Ventrikel zunächst ganz normal gestaltet ist, im Bereiche der offenstehenden Medulla oblongata aber mit der Amnionhöhle breit kommuniziert. Der Kleinhirnwulst ist, ähnlich wie beim Keimling 186, in die Ventrikellichtung hineingedrängt und basalwärts in Richtung der Recessus laterales verschoben worden (Abb. 10).

Weit komplizierter gestalten sich die Verhältnisse im Bereiche des Telenkephalon. Wir beschreiben einen Schnitt, der durch die rostralen Teile des Schädeldefektes geht und folgendes zeigt: Von den auf Abb. 9 sichtbar gewesenen Teilen der beiden Hemisphären sind nur wenige Überreste zu sehen, indem beide Hemisphären in den Zerstörungsprozeß einbezogen wurden. Wie Abb. 11 zeigt, sind die durch den Defekt in der Schädelkalotte nach außen ragenden Teile der Hemisphären geplatzt. Die noch erhaltenen Teile ihrer Wand sind in Falten gelegt und bilden ein unentwirrbares Chaos von Nervengewebe, das mit dem Cavum amnii in breiter Kommunikation steht. Das Dienkephalon ist deformiert und ragt mit seinen dorsalen, ebenfalls klaffenden Teilen nach außen. Alle Derivate des Prosenkephalon werden von der stark durchbluteten Meninx primitiva überzogen. Beachte auch den scharf gezeichneten Weichteildefekt in der Schädelkalotte.



Abb. 10

Horizontalschnitt durch den Kopf von E 261 auf Höhe der Recessus laterales ventriculi IV. 1 = 4. Ventrikel, 2 = Plexus chorioideus, 3 = Recessus laterales ventriculi IV., 4 = Kleinhirnwulst.

Im Prinzip handelt es sich also um dieselbe Störung wie bei Embryo 186: ausgedehnter Defekt im Bereich des Schädeldaches mit Herausquellen des dorsal weit offen stehenden Mesenkephalon, eines Teiles des Dienkephalon und großer Abschnitte der beiden Hemisphären. Ganz entgegen den normalen Verhältnissen sind die in der Schädelhöhle verbleibenden Reste der beiden Hemisphären als plattgedrückte Bildungen zwischen Schädel-

wand und Dienkephalon eingezwängt. Die Ventrikellichtung ist eine unscheinbare Spalte, die Gliederung in eine Pars basalis und eine Pars pallialis undurchführbar. Als Besonderheit verweisen wir auf die nur bei diesem Keimling bestehende Rhachischisis im Bereich des Myelenkephalon.

Die Durchsicht der Schnittserie zeigt das Bestehen eines eindrucklichen Mißverhältnisses des Hirnrohres und des zur Verfügung stehenden Schädelinnenraumes. Wir verweisen in dieser Hinsicht auf die folgenden Beschreibungen.



Abb. 11

Horizontalschnitt durch den Kopf von E 261 im Bereich des Prosenkephalon. 1 = linke Hemisphäre, 2 = rechte Hemisphäre, 3 = 3. Ventrikel, 4 = Hypophyse, 5 = Anschnitt durch Brückenbeuge, 6 = unentwirrbares Chaos von Nervengewebe, → ← = Weichteildefekt in der Schädelkalotte.

3. Embryo 235

Aus der Anamnese von Embryo 235 (21 mm SSL) entnehmen wir, daß die Mutter zwei gesunde Kinder hat, die 1944 und 1947 geboren wurden. 1942 hatte die Frau einen Abort im 2., 1946 eine Frühgeburt im 7., 1951 einen Abort im 3. Monat. Letzte Menses der in Frage kommenden Gravidität am 16. 10. 51. Am 7. 12. 51 wurde aus psychiatrischer Indikation eine Uterotomie durchgeführt.

Es handelte sich um eine Zwillingsschwangerschaft, von welcher leider nicht ermittelt werden konnte, ob sie ein- oder zweieiig war. Der Partner maß 23 mm SSL und war in jeder Hinsicht normal entwickelt, während unser Keimling 235 wieder-

um eine schwere Mißbildung des Kopfes zeigte. Am auffälligsten ist ein unregelmäßig gestalteter, langer, stiel förmiger Fortsatz, der von der Stirnregion abgeht und, wie schon das makroskopische Bild zeigt, eine organische Verbindung mit dem Hirnröhr besitzt (Abb. 12). Infolge dieser Störung erscheint der Kopf hochgradig deformiert und nicht mehr menschenähnlich. Soweit das makroskopische Bild eine Beurteilung zuläßt, ist der Keimling im Bereich des Gesichtes und des Rumpfes normal gestaltet. In der Nackenregion fanden wir zwei Hautblasen, die auch auf den Schnittpräparaten in Erscheinung treten und bei der Schnittuntersuchung nochmals Erwähnung finden sollen. Der Defekt im Bereich der vordern Bauchwand, durch welchen einige Dünndarmschlingen heraustreten, ist sehr wahrscheinlich artefiziell.

Auch in diesem Fall wurde eine Horizontalschnittserie des geweblich sehr gut erhaltenen Keimlings hergestellt.



Abb. 12

Rechte Profilansicht von Embryo 235 (21 mm SSL). Beachte die weitgehende Zerstörung der Anlage des Hirnschädels und das in Form eines stiel förmigen Fortsatzes prolabierte Gehirn (3).

1 = Scheitelblase, 2 = Nackenblase.

Alle kaudal vom Mesencephalon gelegenen Hirnabschnitte findet man an gewohnter Stelle, ihr Bau ist normal. Im Bereich des Mittelhirns ändert sich das plötzlich, indem hier das Gehirn durch einen großen Defekt in der Anlage der Schädelkalotte in die Amnionhöhle hineinragt. Das vorverlagerte Mesencephalon gehört zusammen mit Di- und Telenkephalon zu dem auf Abb. 12 sichtbaren Fortsatz der Stirnregion des Keimlings.

Auf einem der ersten Schnitte ist die auf Abb. 12 sichtbare Scheitelblase getroffen. Es handelt sich dabei um eine einfache, von fein geronnenen Flüssigkeit erfüllte Epidermisblase (Abb. 13). Außerhalb des Blasenbereiches ist das Mesenchym überall in

dichtem Kontakt mit der Epidermis und umgibt als dicker Weichteilmantel das Hirnrohr. Dieses ist bizarr gestaltet und umschließt eine Ventrikellichtung, welche sich dorsalwärts öffnet (Abb. 13). Es entsteht so eine zweite, in der Tiefe unter dem Mesenchymlager gelegene Blase, die ebenfalls – wenn auch in geringer Menge – fein geronnene Flüssigkeit enthält. Es handelt sich offenbar um Liquor cerebrospinalis, der durch die Lücke im Dach des 4. Ventrikels nach außen getreten ist. Das ganze Hirnrohr ist von einem von vielen prallgefüllten Gefäßen durchsetzten Mesenchymmantel überzogen.

Die Hautblase verschwindet, ohne eine Verbindung mit der submesenchymalen Blase gefunden zu haben. Der Einriß im epithelialen Dach des 4. Ventrikels hingegen ist auch noch auf den folgenden Schnitten nachzuweisen. Auf Abb. 14 fällt der ungeheure Gefäßreichtum im Mesenchym auf, das sich unmittelbar an das epitheliale Dach des 4. Ventrikels, aber auch an die weitere Umgebung des Hirnrohres anschließt.



Abb. 13

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 235 auf Höhe der Scheitelblase. Beachte die dicke Wand (4) und enge Lichtung des Hirnschädels. 1 = 4. Ventrikel, 2 = submesenchymale Blase, 3 = Scheitelblase.

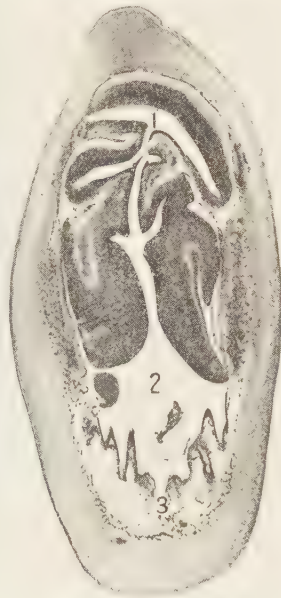


Abb. 14

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 235 auf Höhe der Nackenbeuge. 1 = Mittelhirn, 2 = 4. Ventrikel, 3 = Riß im Dach des 4. Ventrikels.

Weiter muß speziell auf das dicke Bindegewebslager hingewiesen werden, das Meninx primitiva und Epidermis voneinander trennt. Unter normalen Verhältnissen schließt sich das Dach des 4. Ventrikels direkt an die ganz dünne Hautanlage an, so daß beim nicht fixierten Keimling ein Einblick in die Rautengrube möglich ist (Abb. 1).

Auch die zweite, etwas mehr kaudal gelegene Hautblase enthält geringe Mengen von geronnener Flüssigkeit und ist durch eine Mesenchymlage vom darunter liegenden Zervikalmark getrennt.

Abb. 15 stellt einen Horizontalschnitt durch die Medulla oblongata und einen Teil des nach außen ragenden Stieles dar. Medulla und Fossa rhomboidea sind normal konfiguriert. Frontal schließen sich die beiden Kleinhirnwülste an, der 4. Ventrikel bildet hier in typischer Weise je einen Recessus lateralis, der basalwärts gerichtet ist. Von einer Verlagerung des rostral folgenden Hirnteiles in die Lichtung des 4. Ventrikels, wie dies bei den beiden Embryonen 186 und 261 der Fall war, ist nichts zu sehen. Die Meninx primitiva ist auch an dieser Stelle seitlich vom Rautenhirn durch größere in sie eingelagerte Mengen feingeronnenen Liquors aufgelockert. Nach vorne schließt sich der Übergang in das Mesencephalon an; damit kommen wir schon in den Defektbereich des Kopfes. Die Epidermis hört plötzlich und scharfkantig auf. Der nach außen ragende und damit zum makroskopisch sichtbar gewesenen Stiel gehörende Hirnabschnitt ist



Abb. 15

Horizontalschnitt durch das Gehirn von E 235 auf Höhe der Brückenbeuge. 1 = Mittelhirn, → ← = Defektbereich des embryonalen Kopfes, 2 = 4. Ventrikel, 3 = Kleinhirnwülste, 4 = Recessus laterales ventriculi IV., 5 = Medulla oblongata.

Mesencephalon. An der Einrißstelle der Epidermis sind Gerinnsel und Fibrinauflagerungen zu erkennen.

Auf den folgenden Schnitten zeigt es sich immer deutlicher, daß außer Mes- auch Dienkephalon den Inhalt des stiel förmigen Kopffortsatzes bildet. Der 3. Ventrikel ist nur am Übergang zum Aquaeductus mesencephali dorsal offen. Die außerhalb der Schädelhöhle gelegenen Hirnabschnitte besitzen einen geschlossenen Mesenchymüberzug, an dessen Oberfläche überall fibrinhaltige Gerinnsel haften.

Abb. 16 stellt einen Schnitt auf Augenhöhe dar und zeigt, daß auch die beiden Hemisphären durch die Schädelücke nach außen gestülpt wurden. Die linke Hemisphäre

besitzt eine sehr enge Ventrikellichtung und legt sich teilweise frontal über das Diencephalon herum, während von der rechten Hemisphäre, die offenbar geplatzt ist, nur mehr Überreste vorhanden sind, die Blutkörperchen und Mesenchymzellen umschließen.

Der Feinbau des Hirnrohres ist überall normal.

Bei der Untersuchung der übrigen Kopforgane fanden wir normale Anlagen des häutigen Labyrinthes (Abb. 16) und ebensolche der Augen.

Die Schnitte durch den embryonalen Körper zeigen vollkommen normale Verhältnisse. Der bei der makroskopischen Betrachtung des Keimlings gefundene Defekt der vorderen Bauchwand, durch den einige Dünndarmschlingen treten, ist, wie vermutet, artefiziell.

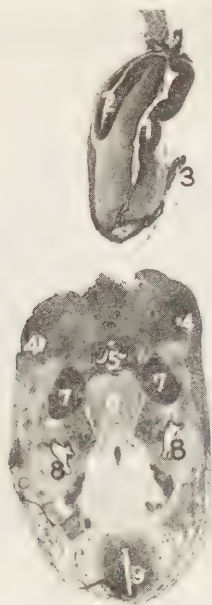


Abb. 16

Horizontalschnitt durch Kopf und prolabierte Teile des Di- und Telenkephalon von E 235. Der Schnitt liegt auf Augenhöhe. 1 = 3. Ventrikel, 2 = linke Hemisphäre, 3 = Reste der rechten Hemisphäre, 4 = Augenanlagen, 5 = Hypophyse, 6 = Brückenbeuge angeschnitten, 7 = Ganglion n. V., 8 = Innenohranlagen, 9 = Rückenmark.

4. Embryo 303

Embryo 303 (30 mm SSL) wurde auch durch Uterotomie gewonnen. Aus der Anamnese der auf psychiatrische Begutachtung hin sterilisierten Frau, die 1939 und 1940 je ein gesundes Kind geboren hat, ist weiter nichts erwähnenswert.

Auch Embryo 303 weist einen Defekt in der Schädelkalotte auf, durch welchen Teile des Hirnrohres nach außen ragen. Jener liegt aber nicht wie bei den bereits beschriebenen Keimlingen in der Scheitel-, sondern im Bereiche der Stirnregion unmittelbar oberhalb der Nasenwurzel. Leider besitzen wir kein Bild vom makroskopischen

Aussehen des Fetus. Das Wesentliche kommt aber auf Abb. 17, die einen mittleren Sagittalschnitt durch den Kopf von Embryo 303 darstellt, gut zum Ausdruck.

Die Schädelkalotte besitzt direkt oberhalb der Nasenwurzel einen ausgedehnten Defekt, der sich über 326 Schnitte verfolgen läßt und aus welchem Hirnteile herausragen, die wenigstens zum Teil einen geschlossenen Mesenchymüberzug besitzen.

Abb. 17 vermittelt einen besonders guten Einblick in die Störungen im Bereich des Hirnrohrs. Zunächst fällt auf, daß der Übergang der Medulla spinalis in die Medulla oblongata abnorm ist, indem das Neuralrohr auf Höhe des Foramen occipitale magnum eine stark ausgebildete, fast rechtwinklige Knickung nach dorsal aufweist. Es entsteht so ein nach hinten offener rechter Winkel, der unter normalen Verhältnissen kaum angedeutet ist (vgl. Abb. 19.). Nach kurzer Strecke kommt es erneut zu einer Abknickung, diesmal nach vorne. Dieser Abschnitt geht kontinuierlich in die gut ausgeprägte Brückenbeuge über, welche mit ihrer prominentesten Stelle dem Dorsum sellae anliegt. Die Folge der beschriebenen abnorm starken Krümmungen im Bereiche

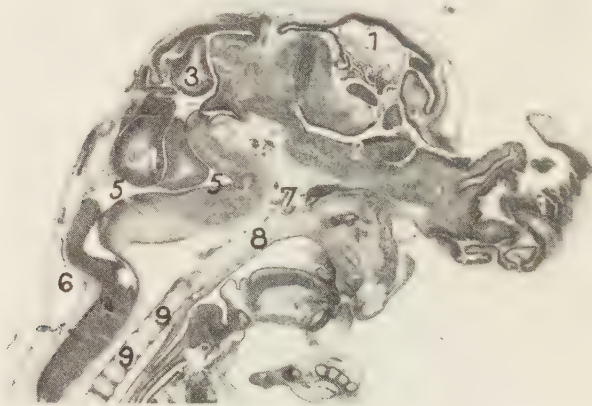


Abb. 17

Sagittalschnitt durch den Kopf von E 303. 1 = rechte Hemisphäre, 2 = 3. Ventrikel, 3 = Mittelhirn, 4 = Kleinhirnwulst, 5 = 4. Ventrikel, 6 = Nackenblase, 7 = Hypophyse, 8 = Clivus, 9 = Wirbelsäule.

des Rautenhirns ist eine starke Einengung des 4. Ventrikels, dessen Lichtung von der Kleinhirnanlage noch weiter eingeengt wird (Abb. 18). Am Verhalten des epithelialen Daches des 4. Ventrikels ist die Verlagerung des Kleinhirnwulstes in die Ventrikellichtung besonders gut zu erkennen. Er wird dorsal von der Lamina tectoria überlagert, welche an zwei Stellen abgerissen ist, so daß eine offene Kommunikation mit dem Cavum leptomeningicum und darüber hinaus mit dem Subkutangewebe entsteht. Dies erklärt das Bestehen einer mit geronnener Flüssigkeit erfüllten Blase, die sich bis in das Rückengebiet hinunter erstreckt (Abb. 18). Um diese Besonderheit klar hervorzuheben, geben wir eine Vergleichsaufnahme durch dieselbe Region eines normalen Embryo von 29 mm SSL (Abb. 19). Auf diesem Bilde ist die spätere Cisterna cerebello-medullaris und ihr Übergang in das Cavum leptomeningicum spinale deutlich zu sehen. Nach außen wird die Zisterne von einer ununterbrochenen Mesenchymlage und einer

durchlaufenden Knorpelspange gegenüber dem Subkutangewebe abgeschlossen; diese knorpelig-mesenchymatöse Schicht ist bei Embryo 303 unterbrochen, dadurch entsteht die Verbindung mit der Subkutanschicht.

Das Tectum mesencephali ist abnorm gefaltet (Abb. 18), nach hinten verlagert und zusammen mit dem Kleinhirn in die Lichtung des 4. Ventrikels hineingetrieben (Abb. 17). Normalerweise ist das Hirnrohr im Bereiche des Mesencephalon scharf abgelenkt (Abb. 19). Das Dienkephalon schließt sich als steilgestellte und gegen die Schädelbasis gerichtete Hirnpartie an. Bei Embryo 303 ist an dieser Stelle auch eine Abknickung zu erkennen. Die Plica mesencephalica öffnet sich aber nicht wie im Normalfall gegen die Schädelbasis, sondern nach vorn. Das Dienkephalon ist also nicht steil gestellt, sondern verläuft beinahe horizontal nach vorne und ist in die Defektstelle miteinbezogen. Das Dach des Aqueductus mesencephali ist zudem in seinem vordern Drittel durchbrochen.

Diesen abnormen Krümmungsverhältnissen entspricht auch die Stellung des Clivus, der normalerweise stumpfwinklig gegenüber der Wirbelsäule abgebogen ist (Abb. 17). Bei Embryo 303 liegt er in direkter Verlängerung der Achse der Halswirbel-

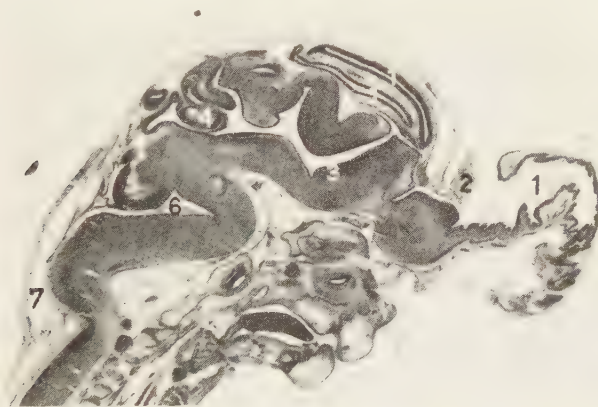


Abb. 18

Parasagittalschnitt durch den Kopf von E 303 auf Höhe der Labyrinthkapsel. 1 = linke Hemisphäre, 2 = Plexus chorioideus, 3 = 3. Ventrikel, 4 = Mittelhirn, 5 = Kleinhirnwulst, 6 = 4. Ventrikel, 7 = Nackenblase.

säule. Dabei fällt auf, daß die Anlage der vorderen Teile des Keilbeines abnorm kurz geraten ist (Abb. 17, 19). Die Sella turcica ist ausgebildet und enthält die Hypophyse, welche aber ihre Verbindung mit dem Dienkephalon verloren hat. Der Boden des 3. Ventrikels ist offen; im Gebiet zwischen Mammillarkörper und Hypophyse sind nur noch Reste von Nervengewebe vorhanden. Im Dach des 3. Ventrikels verlaufen am Übergang zum Thalamus zwei schmale, frontale Spalten (Abb. 18), von denen die kranial gelegene sehr schmal, die rostral und etwas kaudal gelegene breit ist.

Auf Abb. 17 ist auch das Foramen interventriculare Monro mit der Verbindung zum Seitenventrikel zu sehen. Die Hemisphärenanlagen sind sehr klein. Die Ventrikellichtung ist nur in den mittelständigen Teilen etwas weiter und fast vollkommen vom Plexus chorioideus ausgefüllt. Mesencephalonwärts und nach vorne sind zwei schmale, zungenförmige Fortsätze der Hemisphärenwand zu erkennen.

Abb. 17 gibt ein ausgezeichnetes Bild der Mißbildung. Doch zeigt sie nicht alle pathologischen Befunde. Um eine Vorstellung von den Verhältnissen am Telenkephalon zu erhalten, müssen Parasagittalschnitte untersucht werden. Es zeigt sich, daß Abschnitte der rechten Hemisphäre und die ganze linke Hemisphäre durch die Öffnung in der Stirnregion nach außen getreten sind. Die Öffnung erstreckt sich nach lateral bis über die Augen, an denen jedoch – trotz der engen Nachbarschaft zum Epidermis-Mesenchymdefekt – keine Besonderheiten auffallen. Die Epidermis ist an den Rändern der Öffnung unterbrochen, das Mesenchym jedoch nur an der kranialen Begrenzung, an der kaudalen geht es auf den Fortsatz über und überzieht die nach rostral und kaudal schauenden Abschnitte der vor dem Kopf liegenden Telenkephalonteile.

In der Schädelhöhle findet man nur die obere Hälfte der rechten Hemisphäre. Ihre Ventrikellichtung ist eingeeengt, da sich die Wände genähert haben. Außerdem stülpt sich von der vordern Wand eine tiefe Falte ein, die das Lumen teilt (Abb. 17).

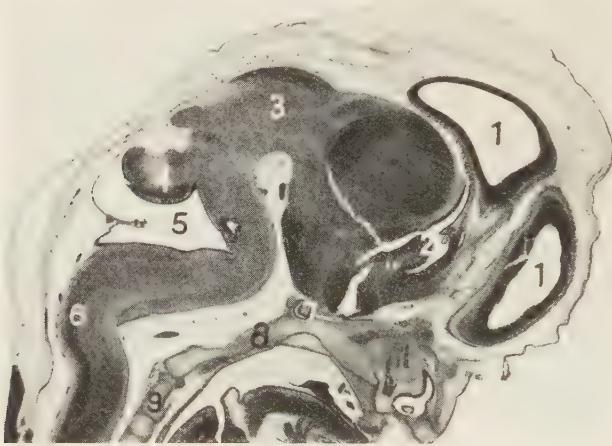


Abb. 19

Sagittalschnitt durch den Kopf des normalen Kontrollembryo. E 400 (29 mm SSL). 1 = rechte Hemisphäre, 2 = 3. Ventrikel, 3 = Mittelhirn, 4 = Kleinhirnwulst, 5 = 4. Ventrikel, 6 = Nackenbeuge, 7 = Hypophyse, 8 = Clivus, 9 = Wirbelsäule.

In diesem stark veränderten Teil des rechten Seitenventrikels liegt auch der Plexus chorioideus. Im Gegensatz zur obern ragt die untere Hälfte der rechten Hemisphäre mit ihrer medialen Partie aus dem Kopf heraus (Abb. 17). Die obere Wand dieses Hemisphärenfortsatzes ist weit offen, die andern Wände sind ganz und bilden tiefe Falten. Weiter lateral findet man nur noch einen kleinen Teil der rechten Hemisphäre außerhalb der Schädelhöhle. Hier sind die Wände des Ventrikels intakt, jedoch stark gefaltet.

Die linke Hemisphäre liegt ganz außerhalb der Schädelhöhle und bedeckt das linke Auge. Ihre obere Wand steht weit offen und der Plexus chorioideus ragt nach außen (Abb. 20). Weiter lateral ist die Hemisphäre geschlossen, auch hier sind die Ventrikelwände stark gefaltet.

Beim beschriebenen Embryo 303 liegt ein Defekt in der Schädelkalotte oberhalb der Nasenwurzel vor, aus welchem Teile des Telenkephalon herausragen. Aber auch die übrigen Hirnabschnitte sind in die Defektbildung einbezogen. Neben Öffnungen im Dach und im Boden des 3. Ventrikels ist die Verbindung Zwischenhirn-Hypophyse unterbrochen. Das ganze Dienkephalon verläuft beinahe horizontal. Das Tectum mesencephali zeigt eine abnorme Faltung und ist zusammen mit dem Kleinhirn nach hinten in den 4. Ventrikel verdrängt worden. Die Lamina tectoria ventriculi IV. weist Defekte auf, durch welche Liquor in das umgebende Mesenchym herausgetreten ist und Blasenbildung verursacht. Abnorme Knickungen des Medullarrohres im Bereich des Rhombenkephalon komplizieren das Bild.

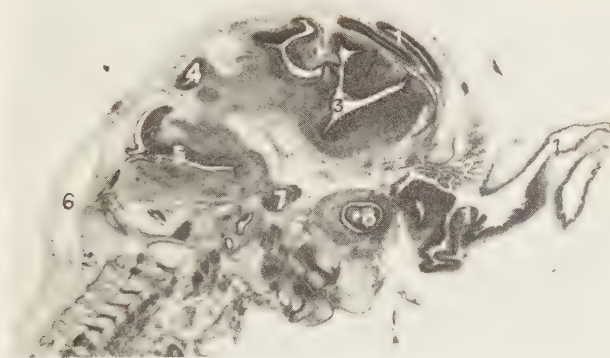


Abb. 20

Parasagittalschnitt durch den Kopf von E 303 auf Höhe des linken Auges. 1 = linke Hemisphäre, 2 = Plexus chorioideus, 3 = 3. Ventrikel, 4 = Mittelhirn, 5 = 4. Ventrikel, 6 = Nackenblase, 7 = Ganglion n. V., 8 = linkes Auge.

5. Embryo 303a

Da auch von Embryo 303a (ca. 25 mm SSL), dessen Herkunft nicht mehr ermittelt werden konnte, keine Photographie existiert, gehen wir für unsere Darstellung vom Verhalten eines Medianschnittes aus. Schon eine flüchtige Betrachtung der Abb. 21 vermittelt das Wesentliche der Hirnmißbildung. In der Stirnregion, direkt oberhalb der Nasenwurzel, findet sich ein breiter Defekt in der Schädelkalotte, aus welchem Teile des Telenkephalon heraustreten. Wie die Durchsicht der Serie zeigt, beginnt der Defekt jederseits oberhalb der Mitte des Auges und durchbricht auch das Orbitaldach und die Anlage des Oberlides, läßt aber Auge und übrigen Inhalt der Orbita vollkommen unversehrt. Die Nasenhöhlen sind mit Ausnahme des obren Endes des Septum und der beiden obren Nasengänge, die einen Mesenchym- und Epitheldefekt aufweisen, normal gebaut. Wie der Medianschnitt weiter zeigt, fehlen die vor der Sella turcica gelegenen Teile der Schädelbasis.

Bei den herausquellenden Hirnteilen handelt es sich um die rechte Hemisphäre, deren Ventrikel geplatzt ist und in breiter Verbindung mit der Amnionhöhle steht. Der im Kopf zurückgebliebene Hemisphärenanteil ist klein, seine Lichtung stark abgeplattet; er stellt im Wesentlichen den basalen Anteil des Telenkephalon dar.

Die Verhältnisse der linken Hemisphäre illustriert Abb. 22. Der Defekt der Stirnregion mit den nach außen ragenden Teilen der linken Hemisphäre ist deutlich sichtbar. Der Ventrikel ist auch hier geplatzt, die Hemisphärenwand in Falten gelegt. Der im Kopf liegengebliebene Abschnitt ist auf kleinstem Raum zusammengedrängt, und die stark abgeplattete Ventrikellichtung durch eine von oben her eingestülpte Falte der Hemisphärenwand noch zweigeteilt. Zwischen Kalotte und Hemisphärenwand findet sich im Subarachnoidalraum eine Blutung.

Im Gegensatz zu den ausgedehnten Zerstörungen des Telenkephalon zeigen die andern Hirnabschnitte nur wenig Pathologisches.

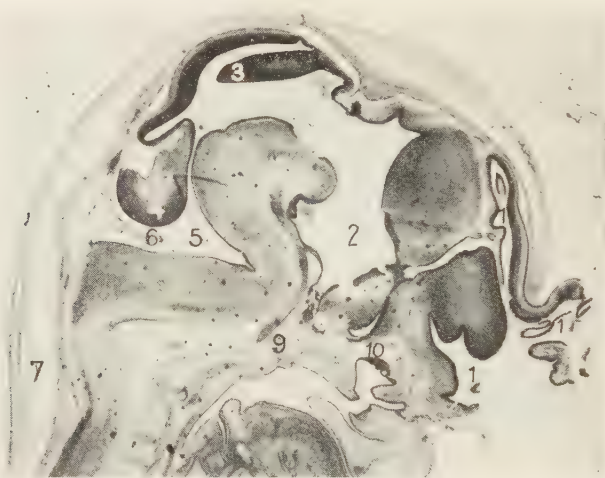


Abb. 21

Sagittalschnitt durch den Kopf von E 303 a. 1 = rechte Hemisphäre, 2 = 3. Ventrikel, 3 = Mittelhirn, 4 = Kleinhirnwulst, 5 = 4. Ventrikel, 6 = Plexus chorioideus, 7 = Nackenblase, 8 = Hypophyse, 9 = Clivus, 10 = Defekt im Bereich des Os ethmoidale.

Auf Abb. 21 läßt sich das ganze Gehirn von Embryo 303a überblicken. Nackenbeuge und Rhombenkephalon sind normal. Dorsal von der Nackenbeuge liegt im subkutanen Mesenchym eine Blase, die die ganze Nackenregion einnimmt und mit feingeronnenener Flüssigkeit gefüllt ist. Eine zweite kleinere, aber gleichbeschaffene Blase findet man in der rechten Stirnregion. Weder Nacken- noch Stirnblase öffnen sich gegen die Schädelhöhle.

Die Lichtung des Mittelhirns ist durch eine von frontal her eingestülpte Falte des Tectum in zwei Etagen unterteilt (Abb. 21). Nach vorne schließt sich der 3. Ventrikel an. Der Zusammenhang des Infundibulum mit der Neurohypophyse ist etwas weiter lateral zu sehen; die Adenohypophyse hat sich vom Rachendach abgetrennt, wie dies allgemein für Keimlinge dieser Entwicklungsstufe zutrifft. Zwischen Corpus mamillare und Infundibulum ist der Ventrikelboden an mehreren Stellen durchbrochen; auf dem vorliegenden Schnitt sieht man zwei Öffnungen gegen den Subarachnoidalraum.

Auf Abb. 23 ist ein Parasagittalschnitt durch die linke Kopfhälfte dargestellt. 3. und 4. Ventrikel sind getroffen. In der hintern Schädelgrube liegen die Ganglien der Nn. IX und X. Basal an die Brückenbeuge schließt sich die knorpelige Labyrinthkapsel an. Den höchsten Punkt des embryonalen Gehirns bildet das Mittelhirn, welches in das steil abfallende Zwischenhirn übergeht. Vom 3. Ventrikel sind drei Abschnitte zu sehen, von welchen der am weitesten frontal gelegene näher betrachtet werden soll. In seiner Lichtung sieht man einen Anschnitt durch den linksseitigen Thalamus, der vom epithelialen Dach des Ventrikels überbrückt wird. Gerade über dem Thalamusgebiet ist die Lamina tectoria ventriculi III. unterbrochen. Zwischen Ventrikeldach und Schädelkalotte sind, auf engem Raum, Teile der rechten Hemisphäre eingeschoben. Durch eine dünne Lage Mesenchym von ihnen getrennt, schließt sich nach unten die ebenfalls stark zerstörte linke Hemisphäre an. Ihre Lichtung ist ganz unregelmäßig gestaltet, und die Wand besitzt die schon früher beschriebene Öffnung, die



Abb. 22

Parasagittalschnitt durch den Kopf von E 303 a beinahe auf Höhe des linken Auges. 1 = linke Hemisphäre, 2 = 4. Ventrikel, 3 = Ganglion n. V., 4 = Labyrinthkapsel.

jedoch nicht so stark klappt wie die der rechten Hemisphäre. Von der linken Hemisphäre gelangt man direkt in den 3. Ventrikel, der Schnitt hat also das linke Foramen interventriculare Monro getroffen. Normalerweise erwartet man in diesem Gebiet nur Teile einer Hemisphäre. Dieser Schnitt zeigt uns, obwohl er durch die linke Kopfhälfte geht, Abschnitte beider Hemisphären. Die rechte ist zweifellos über die Medianebene des Schädels nach links verlagert worden.

Auf Abb. 23 ist auch der Defekt in der Schädelbasis zu sehen. Er betrifft das Gebiet der Lamina cribiformis und greift auch auf die knorpelige Nasenkapsel über.

Pigment- und Sinnesepithel beider Augen sind normal, während die Linsen eine tropfige Degeneration der Fasern im Bereich des hintern Linsenpols zeigen.

Bei der Untersuchung des embryonalen Körpers stößt man auf einen ausgedehnten Defekt in der Rückenregion, der auf der linken Körperseite am größten ist und sich

von der Schultergegend bis in die Nähe des Darmbeinkammes erstreckt. Im 2., 4. und 5. Intercostalraum links reicht er bis in die Pleurahöhle hinein. Der 4. Intercostalraum ist viel breiter als die übrigen. Im Bereich des Defektes ist der Truncus sympathicus unterbrochen. Die Lunge selber ist intakt, in kleiner Ausdehnung fehlt ihr der Pleuraüberzug, indem die Pleura visceralis an abnormer Stelle in die Pleura parietalis übergeht und damit die Lunge an die hintere Brustwand fixiert. Daneben bildet die viscerele Pleura an verschiedenen Stellen von Flüssigkeit erfüllte Blasen, die in den Pleuraraum vorspringen.

6. Embryo 303b

Embryo 303b (ca. 25 mm SSL), dessen Herkunft nicht eruierbar war, und Embryo 235, besitzen, makroskopisch betrachtet, große Ähnlichkeit. Beiden gemeinsam ist ein überaus kleiner Gehirnschädel mit starker Prominenz des Gesichtsteiles des Kopfes

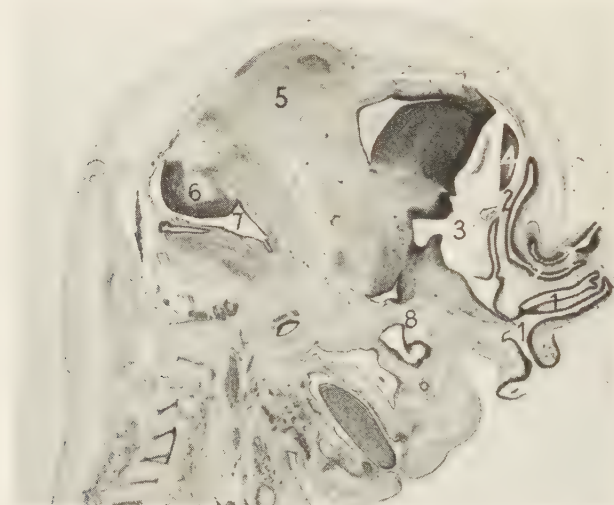


Abb. 23

Parasagittalschnitt durch den Kopf von E 303a auf Höhe der linken Labyrinthkapsel. 1 = linke Hemisphäre, 2 = rechte Hemisphäre, 3 = 3. Ventrikel, 4 = Anschnitt durch Thalamus, 5 = Mittelhirn, 6 = Kleinhirnwulst, 7 = 4. Ventrikel, 8 = Defekt in der Schädelbasis.

(Abb. 24 und Abb. 12). Beiden Keimlingen fehlt ein menschenähnliches Aussehen. Bei Embryo 235 ist, von der Stirnregion ausgehend, ein langer, unregelmäßiger Fortsatz zu sehen; ein solcher ist auch bei Embryo 303b, aber nur mehr als dünner Stiel vorhanden, der, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, aus Resten der Meninx primitiva und aus Nervengewebe besteht. In der Vorderansicht des Kopfes von Embryo 303b (Abb. 25) ist deutlich zu erkennen, daß dieser Fortsatz in der Gegend des rechten Stirnhockers wurzelt. Außerdem verlaufen in der Stirnregion und zwischen den Augen quere Spalten, von denen die obere bis in die Schädelhöhle hineinreicht und so eine Verbindung zwischen Anionhöhle und Cavum leptomeningicum herstellt.

Rumpf und Extremitäten weisen keine Mißbildungen auf und sind dem Alter entsprechend entwickelt.

Bei der Untersuchung des in eine Sagittalschnittserie zerlegten, geweblich gut erhaltenen Keimlings stellt es sich heraus, daß wir es wahrscheinlich mit einem fortgeschrittenen Stadium derselben Mißbildung zu tun haben, die die bereits beschriebenen Keimlinge aufweisen. Vom Gehirn sind nur noch die Medulla oblongata und der rostrale Teil des Rautenhirnbodens erhalten geblieben, während die andern Abschnitte fehlen. Der schon makroskopisch sichtbar gewesene Stirnfortsatz ist offenbar der letzte Rest des ursprünglich wohl in ganzer Länge ausgebildet gewesenen Hirnrohrs. Das Vorhandensein beider Augen mit den Fasciculi optici und sämtlichen Hirnnerven spricht auch für ein ursprünglich normal angelegt gewesenes Gehirn. Die Fasciculi optici lassen sich von den Augen bis in die Schädelhöhle verfolgen, wo sie mit Überresten des Dienkephalon in Verbindung treten. Auch die Anlage der Neurohypophyse und ihr Zusammenhang mit dem Infundibulum sind vorhanden.



Abb. 24

Linke Profilansicht von E 303b. Beachte die schwere Störung im Bereich des Neurocranium und die schon äußerlich sichtbare einfache Balkenform des Hirnrohrrestes (1). 2 = Fortsatz aus Nervengewebe und Mesenchym.

Abb. 26 stellt einen Parasagittalschnitt dar, auf welchem die Hirnreste zu sehen sind. Das Rautenhirn ist nach vorne gezogen und reicht rostral bis über die Labyrinthkapsel hinaus, wo es plötzlich in einen kleinen, nach oben gerichteten Fortsatz ausläuft. Unterhalb der Wurzel dieses Fortsatzes liegt das mächtige Ganglion semihunare Gasseri. Dorsal sind Teile des Ventrikeldaches erhalten; dieses ist nicht zeltförmig, sondern abgeplattet und hat keine Verbindung mit dem Rautenhirn. Das davorliegende Mesenchym ist aufgelockert und enthält in seinen Maschen geronnene Flüssigkeit, die von Erythrozyten durchsetzt ist. Der Abstand der Nackenbeuge von der Schädelbasis ist vergrößert. Der durch die Verlagerung entstandene Raum ist von einem aufgelok-

kerten Mesenchymlager ausgefüllt. Dorsal vom Zervikalmark ist wiederum eine Hautblase zu sehen, die ein durch fein geronnene Flüssigkeit auseinandergedrangtes Mesenchym enthält. Diese Blase besitzt aber weder eine Verbindung zur Schädel- noch zur Amnionhöhle und erstreckt sich über die ganze Breite der Nackenregion. Eine zweite Mesenchymblase liegt in der Stirnregion zwischen den beiden makroskopisch sichtbar gewesenen quer verlaufenden Spalten des embryonalen Kopfes. Sie ist viel kleiner als die Nackenblase, nur links am Schädel zu finden und weist auch keine Beziehungen zu irgendeinem Kopfteil auf.

Ein Medianschnitt ist auf Abb. 27 wiedergegeben. Auch auf diesem Schnitt erscheint der Gehirnrest als ungegliederter Balken, der von der Nackenbeuge aus in die enge und abgeplattete Schädelhöhle hineinragt. Die Nackenbeuge bildet gleichzeitig

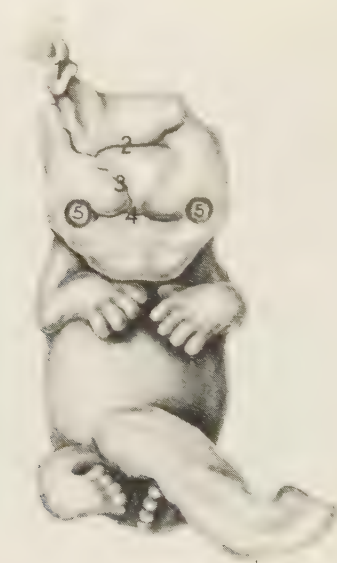


Abb. 25

Ventralansicht von E 303b. 1 = Fortsatz aus Nervengewebe und Mesenchym, 2 = in die Schädelhöhle reichende Öffnung, 3 = parasagittaler Einriß, 4 = querverlaufender Einriß, 5 = Augen.

den höchsten Punkt des schwer deformierten Schädels. Am Hirnrohr selbst zeigt sich nichts Neues. Es endet in einer nicht weiter differenzierbaren Gewebemasse. Dorsal sind Reste des Rautenhirndaches zu erkennen.

Frontal, auf Höhe des stumpfen Endes des Hirnstammes, liegt die schon makroskopisch sichtbar gewesene Öffnung in der Schädelkalotte. Die Anlage des Clivus, welcher mit der Sella turcica endet, ist sehr flach gestellt, die Sella turcica deutlich ausgeprägt. Sie enthält die Hypophysenanlage, die aus dem Vorderlappen besteht, der dem Entwicklungsalter entsprechend seinen Zusammenhang mit dem Rachendach verloren hat und dem Hinterlappen mit gut sichtbarem Übergang ins Infundibulum.

Frontal schließt sich Nervengewebe an, das als zum Boden des Dienkephalon gehörig angesehen werden muß, indem genau an dieser Stelle, einige Schnitte weiter lateral, die Verbindung des Fasciculus opticus mit den Hirnresten nachweisbar ist.

Von den Hirnnerven sind alle vorhanden, auch der N. oculomotorius, trotzdem vom Mesencephalon jede Spur fehlt, was wiederum als Hinweis auf das ursprüngliche

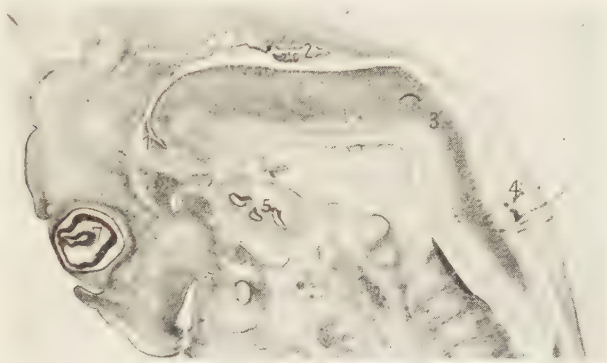


Abb. 26

Parasagittalschnitt durch den Kopf von E 303b auf Höhe des linken Auges. 1 = vorderes Ende des Hirnrudimentes, 2 = Reste vom Dach des 4. Ventrikels, 3 = Nackenbeuge, 4 = Nackenblase, 5 = Labyrinthkapsel, 6 = Ganglion n. V., 7 = Auge.

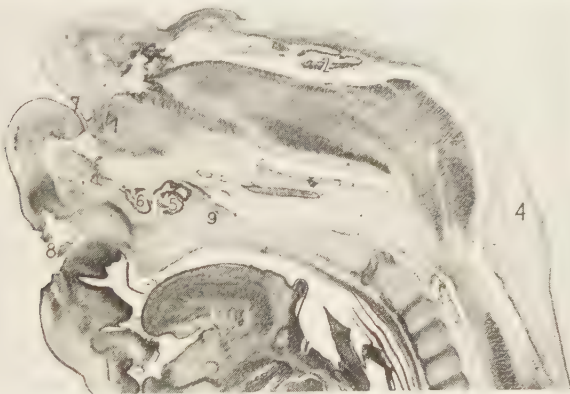


Abb. 27

Sagittalschnitt durch den Kopf von E 303b. 1, 2, 3, 4 wie auf Abb. 26, 5 = Hypophyse, 6 = Reste des Bodens des Dienkephalon, 7 = Öffnung in der Schädelkalotte, 8 = zwischen den Augen verlaufender Einriß, 9 = Clivus.

Vorhandensein dieses Hirnteils verwertet werden kann. Der N. oculomotorius liegt am Grunde des beschriebenen Defektes in der Schädelkalotte und kann bis in die Augenhöhle verfolgt werden, wo er sich teilt. Die ventral gelegenen Gesichtsteile sind normal gebaut, wenn wir von einer bestehenden linksseitigen Gaumenspalte absehen.

Die folgenden Schnitte zeigen keine neuen Aspekte der Hirnmißbildung. Der vom rechten Stirnhöcker abgehende und auf Abb. 24 sichtbar gewesene Fortsatz ist auf Abb. 28 im Schnitt zu sehen. Er besteht zur Hauptsache aus *Meninx primitiva* mit gut erkennbaren Gefäßen und aus Nervengewebe, das gefaltet und von einer dünnen Lage Mesenchym begleitet ist. Ein Zusammenhang mit den Hirnresten im Schädel kann nicht gefunden werden. Die Öffnung in der Schädelkalotte ist breiter als auf den mehr medial gelegenen Schnitten. In der Schädelhöhle selbst ist nur noch ein kleiner Anschnitt durch das Rautenhirn mit der *Lamina chorioidea epithelialis ventriculi IV.* zu sehen. Unmittelbar vor der Anlage des rechten Labyrinthes bemerkt man das Ganglion des *N. stato-acusticus* und, von Mesenchym umgeben, das mächtige Ganglion *n. trigemini*.

Die Augenbecher sind an sich normal entwickelt, besitzen aber einen deutlichen Wachstumsrückstand. Die Linsen sind noch bläschenförmig und verhalten sich damit wie Linsenanlagen viel jüngerer Keimlinge. Bei Embryonen von mehr als 18 mm SSL ist die Lichtung des Bläschens gewöhnlich verschwunden.

Die Untersuchung des embryonalen Körpers zeigt normale Verhältnisse. Im besonderen ist zu erwähnen, daß Rückenmark und Wirbelsäule keine pathologischen Befunde aufweisen.

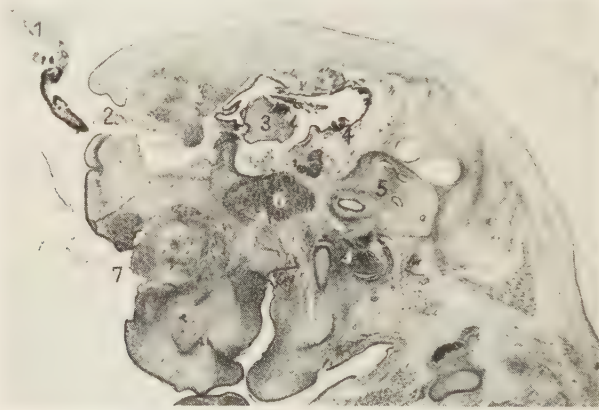


Abb. 28

Parasagittalschnitt durch die rechte Kopfhälfte von E 303b. 1 = Fortsatz aus Nervengewebe und *Meninx primitiva*, 2 = Öffnung in der Schädelkalotte, 3 = Anschnitt durch das Rautenhirn, 4 = *Lamina chorioidea epithelialis ventriculi IV.*, 5 = Labyrinthkapsel, 6 = Ganglion *n. V.*, 7 = Zwischen den Augen verlaufender Einriß.

Zusammenfassend können wir folgendes aussagen: Embryo 303b besitzt in der Stirnregion einen Defekt in der Schädelkalotte, aus welchem ein aus *Meninx primitiva* und Nervengewebe bestehender Fortsatz ragt. Vom einen Auge zum andern erstreckt sich außerdem ein Epidermis- und Mesenchymdefekt, der aber nicht bis in die Schädelhöhle führt. Vom ganzen Hirnröhr sind nur die Derivate des Rhombenkephalon vorhanden. Die vor der Brückenbeuge liegenden Hirnabschnitte fehlen. Die *Fasciculi optici* lassen sich bis zu einer rudimentären Zwischenhirnmasse verfolgen, während die *Nn. oculomotorii* frei im Mesenchym endigen. Die Hypophyse zeigt die typische Sonderung in ihre beiden Anlagen.

IV. Diskussion

Es war die Aufgabe des vorhergehenden Kapitels, die Befunde zu beschreiben, die wir an sechs menschlichen Keimlingen von 14 bis 30 mm SSL erheben konnten. Das Gemeinsame aller Keimlinge ist eine schwerwiegende Mißbildung des Kopfes, der einen Prolaps mehr oder weniger ausgedehnter Teile des Hirnrohrs zeigt. In diesem Abschnitt wollen wir die Einzelbefunde miteinander vergleichen und uns mit der Frage nach der Genese der beobachteten Störungen auseinandersetzen.

Das gemeinsame Merkmal aller sechs Keimlinge ist ein Defekt in der Anlage der Schädelkalotte. Diese Defekte unterscheiden sich aber voneinander sowohl in bezug auf ihre Lokalisation als auch auf ihre Ausdehnung.

Bei drei Keimlingen (Abb. 2, 7, 12) fanden wir den Defekt im Bereich der Scheitelbeuge. Diese Stelle entspricht, wenn wir das Hirnrohr berücksichtigen, der Mittelhirnbeuge, in welcher das Hirnrohr eine scharf ausgeprägte, winkelige Knickung aufweist. Scheitelbeuge und Plica encephali ventralis entstehen in Zusammenhang mit dem in diesem Alter besonders starken Wachstum des Mesencephalon. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß in diesen Fällen das Mesencephalon nach außen ragt.

Bei den Keimlingen 303, 303a und 303b lag der Defekt im Bereiche der Stirnregion (Abb. 17, 21, 24, 27), war mehr oder weniger symmetrisch, in der Sagittalebene lokalisiert und dehnte sich bei Embryo 303a auch auf die Schädelbasis aus, die im vordern Teile des Keilbeins und der Siebbeinplatte durchbrochen war (Abb. 21).

Diese drei Keimlinge wurden in Sagittalschnittserien zerlegt, welche eine bessere Beurteilung der Verhältnisse der Schädelbasis gestatteten als die Querschnittserien der Embryonen 186, 235 und 261. Übereinstimmend war bei allen drei Embryonen der Clivus unverändert und besaß an seinem vordern Ende eine gut ausgebildete Sella turcica. Bei Embryo 303 zeigte er aber eine abnorme Stellung, indem die normalerweise vorhandene Knickung des Clivus gegenüber der Achse der Halswirbelsäule fehlte (Abb. 17). Die auf die Sella turcica folgenden rostralen Teile der Schädelbasis waren, wie bereits erwähnt, entweder defekt (Abb. 21) oder fehlten vollständig (Abb. 27). Die lateral anschließenden Anlagen der Felsenbeine waren normal und unterschieden sich in ihrer Stellung keineswegs vom Verhalten gleichaltriger Kontrollembrionen.

Auch in bezug auf die Mitbeteiligung des Hirnrohres am Prolaps unterschieden sich die einzelnen Keimlinge. Bei Lokalisation des Defektes im Bereich der Scheitelbeuge ragten nicht nur das Mesencephalon, sondern auch Di- und Telenkephalon in mehr oder weniger großer Ausdehnung nach außen (Abb. 5, 11, 16). Bei Lokalisation des Defektes in der Stirnregion

waren die beiden Hemisphären und der kraniale Abschnitt des Dienkephalon prolabierte (Abb. 17, 18, 21, 22). In allen Fällen fanden wir Einrisse in der Ventrikelwand, häufig kombiniert mit Verlagerungen des Plexus chorioideus nach außen (Abb. 20). Die prolabierten Hirnteile besaßen eine zarte, von vielen Gefäßen durchzogene Mesenchymhülle, die der *Meninx primitiva* entspricht.

Eine Sonderstellung nehmen Fall 261 und 303b ein.

Bei Embryo 261 bestand im Bereiche der Anlage der Medulla oblongata eine Rhachischisis mit allen typischen Attributen, die diese Mißbildung charakterisieren (Abb. 7). Bei dem etwas älteren Embryo 303b fehlten alle Hirnabschnitte mit Ausnahme des Rhombenkephalon, das wie ein ungegliederter Balken die enge Schädelhöhle ausfüllte und rostral unvermittelt endete (Abb. 27).

Angesichts der gefundenen Störungen an Schädelkalotte und Hirnrohr stellte sich uns selbstverständlich die Frage nach der Einreihung der gefundenen Mißbildungen in die Gruppen bereits beschriebener Störungen der Entwicklung des Gehirns.

Jeder, der sich mit solchen Fragen beschäftigt hat, ist von der Vielfalt der bis heute bekannt gewordenen Mißbildungen des Gehirns beeindruckt. Im allgemeinen werden 2 Gruppen unterschieden, nämlich Mißbildungen bei offenem und solche bei geschlossenem Schädel. Unsere Keimlinge gehören zweifelsohne zur ersten Gruppe, zu welcher die Anenkephalie, die Pseudenkephalie und die Enkephalocelen gerechnet werden.

Unter einer Enkephalocoele versteht man eine, besonders häufig im Bereich der Scheitelbeuge lokalisierte Defektbildung. Durch eine in ihrer Ausdehnung variable Öffnung in der Schädelkalotte ragen Teile des Gehirns und seiner Hüllen aus der Schädelhöhle nach außen. Das Wesen der Enkephalocoele wird von verschiedenen Autoren auf verschiedene Weise interpretiert. Häufig wird sie als Vorstadium einer Kranioschisis mit Anenkephalie angesehen.

Über die Nomenklatur der als Anenkephalie bzw. Pseudenkephalie bezeichneten Mißbildungen herrscht in der Literatur keine Übereinstimmung. Der Ausdruck Anenkephalie ist jedenfalls in den wenigsten Fällen gerechtfertigt. *Veraguth* definiert die Anenkephalie als eine Mißbildung, bei der auf einer mehr oder weniger abnormen Schädelbasis Nervengewebe zu finden ist, das keine typische Organisation besitzt. Es ist deshalb nicht möglich, seine Herkunft aus einem bestimmten Hirnabschnitt abzuleiten. Alle Hirnnerven sind vorhanden, ebenso die Augenbecher, als Zeichen, daß wahrscheinlich ursprünglich ein typisch gegliedertes Hirnrohr angelegt worden war.

Unter einer Pseudenkephalie versteht *Veraguth* einen Zustand, bei welchem die Störungen im Bereiche des Hirnrohres nur einen geringeren

Grad erreichen, so daß die einzelnen Hirnabschnitte noch erkennbar bleiben. Am wenigsten sind die Derivate des Rhombenkephalon betroffen, während das Prosenkephalon nur unvollständig vorhanden ist oder überhaupt fehlt. Der Begriff der Pseudencephalie entspricht demjenigen der Hemikephalie. In beiden Fällen sind außer den Hirnnerven auch die Augenbecher vorhanden.

Wie reihen sich nun unsere Fälle in die Gruppe der genannten Hirnmißbildungen ein? Betrachten wir das Verhalten der Embryonen 186, 235 und 261, dann könnten wir von einer Enkephalocoele oder genauer von einem Hirnprolaps sprechen. An typischer Stelle, d. h. in der unter besonders starker Spannung stehenden Scheitelbeuge, ist die Schädelkalotte gesprengt worden. Die übrigen drei Fälle hingegen können wir mit ebenso großer Berechtigung zur Gruppe der Pseudencephalie rechnen. Es sind nur die Derivate des Prosenkephalon in den Prolaps einbezogen, während das Rhombenkephalon sozusagen keine Störungen aufweist. Die Defektstelle liegt im Gebiet der späteren Sagittalnaht dicht oberhalb der Nasenwurzel. Leider fehlen uns Präparate, die über das weitere Schicksal der prolabierten Gehirnteile Auskunft geben könnten. Unsere Keimlinge zeigen die Mißbildung in statu nascendi. Nach den Beobachtungen an den Schnittserien und an Embryo 303b glauben wir aber annehmen zu dürfen, daß die prolabierten Hirnteile, die mit dem Liquor amnii in Berührung kamen, mit der Zeit vollkommen degeneriert und aufgelöst worden wären. Bei Embryo 303b ist nurmehr das Rhombenkephalon erhalten geblieben (Abb. 27), während von den rostralen Hirnteilen, die durch die noch sichtbare Öffnung in der Schädelkalotte in die Amnionhöhle gepreßt wurden, nur unansehnliche Reste gefunden worden sind. Diese konnten wir zusammen mit einem bindegewebigen Strang in die Schädellücke und in den nach außen ragenden Stiel verfolgen (Abb. 28). Wir sind davon überzeugt, daß auch das Gehirn der übrigen Keimlinge eine gleichartige mehr oder weniger ausgedehnte Rückbildung erfahren hätte.

Wir nehmen also als Arbeitshypothese an, daß die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Mißbildungen ein Durchgangsstadium auf dem Wege zu einer Pseudencephalie darstellen.

In der uns zugänglich gewesenen Literatur fanden wir die Beschreibung von 25 Keimlingen von 2–30 mm SSL, die mit Hirnmißbildungen behaftet waren. Dabei handelte es sich um sehr verschiedenartige Mißbildungen, unter welchen als besonders häufige Störung ein mangelhafter oder ganz unterbliebener Schluß der Gehirnplatte zum Rohr angegeben wird. Nur die Untersuchungsbefunde von *Sternberg* (1929) und von *Frazer* (1921) an Embryonen von 10 und 17 mm SSL sind mit unsern Ergebnissen direkt vergleichbar. Es sind dies Embryonen, die nur noch Reste des Neural-

rohrs, wie Rückenmark und Teile des Rautenhirns besaßen, also einen Zustand aufwiesen, den wir mit den Verhältnissen bei Embryo 303b vergleichen können. Beschreibungen von Mißbildungen, die denjenigen der übrigen Keimlinge gleichen, liegen unseres Wissens nicht vor.

Welche Rückschlüsse erlauben nun unsere Befunde auf die Genese der Mißbildung? Beim Vergleich der Sagittalschnittbilder 17, 21 und 27 fällt uns ein ausgesprochenes Mißverhältnis zwischen Größe der Schädelhöhle und ihrem Inhalt auf. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auch auf Abb. 19, die einen Sagittalschnitt durch den Kopf eines normalen Keimlings wiedergibt. Die Schädelhöhle ist bei diesem Embryo in allen Dimensionen größer als bei den mißgebildeten Embryonen. Sie wird gleichmäßig vom normal gestalteten Hirnrohr ausgefüllt, während bei Embryo 303a und ganz besonders 303 eine deutliche Mikrokranie besteht. Das Gehirn besitzt aber normale Ausmaße. Trotzdem ein großer Teil des Prosenkephalon extrakranial liegt, findet es nicht genügend Raum in der Schädelhöhle. Mesenkephalon und Kleinhirnwülste sind nach hinten und in die Lichtung des 4. Ventrikels verlagert worden. Der Raummangel äußert sich außerdem am Verhalten der Großhirnhemisphären. Auf Abb. 18 ist zu sehen, daß die linke Hemisphäre zwischen Dienkephalon und Schädeldach eingeklemmt und die Lichtung des linken Seitenventrikels zu einer engen Spalte reduziert ist (vgl. dazu Abb. 19). Auf den Querschnittserien kommt dieses Mißverhältnis weniger klar zum Ausdruck; trotzdem kann man sich bei Betrachtung der in Abb. 5 oder 9 dargestellten Situation eines ähnlichen Eindruckes nicht entziehen.

Welches sind die Ursachen für dieses Mißverhältnis? Zunächst muß nochmals daran erinnert werden, daß das Hirnrohr bei allen sechs Embryonen – wenn wir von der Rhachischisis im Bereiche des Myelenkephalon von Embryo 261 absehen – normal gegliedert und auch dem Alter entsprechend differenziert ist. Die Störung, die erst in einem weiter fortgeschrittenen Zustand zur Auswirkung kam, muß entweder in einer Wachstumsbehinderung des Schädels oder in einer Schädigung des Gehirnrohres gesucht werden.

Man kennt seit den ausgedehnten Untersuchungen von *K. Bonnevie* (1936) und *Grüneberg* (1943) über genbedingte Mißbildungen des Gehirns bei der Hausmaus verschiedene Faktoren, die ein ursprünglich normal angelegtes Hirnrohr in seiner Weiterentwicklung beeinflussen können.

Ein einfaches rezessives Gen bewirkt einen Hydrokephalus, indem die normale Ausbildung des Foramen Magendi, das den Abfluß des Liquor cerebros spinalis in das Cavum leptomeningicum sichern muß, unterbleibt. Es kommt zu einer Rückstauung des Liquor in den rostralen Abschnitten des Ventrikelsystems, was eine wesentliche Druckerhöhung zur Folge hat.

Unter dem Einfluß des erhöhten Binnendruckes gibt die in diesem Stadium noch rein mesenchymatöse Anlage des Schädeldaches nach. Schließlich platzen Gehirn und Wandung der Schädelkalotte, was zu einem ausgedehnten Prolaps führt mit nachträglichem Zerfall großer Teile des Gehirns. *Grüneberg* (1943) publizierte Sagittalschnitte durch den Kopf eines etwas mehr als 16 Tage alten Mäusekeimlings, auf welchem, außer der Obliteration des Foramen Magendi, eine Lageveränderung der rostral auf das Rhombencephalon folgenden Hirnabschnitte sichtbar ist. Tectum mesencephali und Kleinhirnwülste sind in die Lichtung des 4. Ventrikels hineingepreßt worden. Dieses Bild erinnert uns an die in Abb. 18 dargestellte Situation.

In unseren Fällen können wir das Vorbestehen eines Hydrocephalus internus nicht mehr eruieren. Infolge des Prolapses ist die Ventrikelwand mehrfach eingerissen, was besonders auch für das Dach des 4. Ventrikels gilt. Es bestehen verschiedene Kommunikationen mit dem in Entwicklung begriffenen Cavum leptomeningicum. Wir verweisen in diesem Zusammenhang besonders auf Abb. 14, die einen Schnitt durch die kaudalen Anteile des Hirnstamms von Embryo 235 wiedergibt.

Alle Keimlinge zeigten mit Ausnahme des Embryo 261 subepidermale Nackenblasen, die zum Teil eine große Ausdehnung hatten und feinkörnig geronnene Flüssigkeit enthielten. Auf Abb. 18 ist dies besonders schön zu sehen. Dabei fällt außerdem noch auf, daß das Myelencephalon, das eine sehr ausgeprägte Krümmung nach dorsal bildete, unter Verdrängung des umgebenden Gewebes gegen die Nackenblase vorgewölbt ist. Vergleiche dazu das Verhalten des normalen Kontrollembrयो (Abb. 19). Eine direkte Kommunikation zwischen Nackenblase und Cavum leptomeningicum konnte bei Embryo 303 gefunden werden, so daß wir als Inhalt der Blasen Liquor cerebrospinalis annehmen können.

Wir haben an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß der Hirnprolaps und die Verlagerung von Teilen des Mesencephalon und der Kleinhirnwülste in die Lichtung des 4. Ventrikels möglicherweise die Folge eines Mißverhältnisses des Wachstums des Hirnrohres und seiner Umhüllung durch die mesenchymale Schädelkalotte sein könnten. In diesem Zusammenhang müssen wir auf Befunde eingehen, die *Kristine Bonnevie* (1936) veröffentlicht hat.

K. Bonnevie beschreibt die Entwicklung der Pseudencephalie bei der Hausmaus.

Die Pseudencephalie ist bei der Hausmaus eine rezessiv vererbte Mißbildung. Die Untersuchung von frühembryonalen Stadien des damit behafteten Mäusestammes hat ergeben, daß die erste Manifestation einer Störung bereits im Keimblattstadium sichtbar wird, indem die Trennung von Entoderm und Ektoderm gestört ist. Bei den einen Keimen bleibt die

Entwicklung in diesem Stadium stehen, da sich die beiden Keimblätter offenbar nicht lösen können. Die Keime sterben ab. Bei andern Keimlingen scheint diese Verklebung reversibel zu sein, d. h. die beiden Keimblätter trennen sich, nur die Chorda dorsalis bleibt übermäßig lange mit dem Neuralrohr verbunden.

Der weitere Ablauf der Entwicklung zeigt Folgendes:

Bei Embryonen von 3–6 mm Länge ist das Kopfmesenchym in seiner Entwicklung zurückgeblieben, während das Hirnrohr normal gewachsen ist. Als Folge der Unterentwicklung der mesenchymalen Schädelkalotte entsteht aber ein Mißverhältnis zwischen Schädelhöhle und Inhalt. Um in der zu engen Höhle Platz zu finden, legt sich die Medullarplatte, die sich trotzdem zum Rohr schließt, in unregelmäßige Falten und Krümmungen. Im Bereiche der Krümmungen scheint der Neuralrohrschluß erschwert zu sein und bleibt im Gebiet des Mesenkephalon häufig mangelhaft. Die Krümmungen treten im Boden des 4. Ventrikels besonders stark hervor und bewirken eine abnorme Spannung innerhalb desselben. Diese beiden Faktoren wirken rein mechanisch auf die Weiterentwicklung des Gehirns und führen bei Embryonen von 6–14 mm Länge zur Katastrophe.

Bei steigender Spannung in der Brückenregion versucht das vielfach gekrümmte Gehirn in der Richtung des geringsten Widerstandes auszuweichen. Das geschieht nach rostral gegen das mangelhaft geschlossene Mesenkephalon, dessen Decke gesprengt und nach beiden Seiten und nach vorne geschleudert wird. Der Boden des 4. Ventrikels kann sich nun aufrichten und schiebt das dorsal klaffende Mesenkephalon weit vor sich her nach vorne.

Die außerordentlich starke Spannung, die innerhalb des embryonalen Kopfes herrscht und unter welcher das Hirnrohr steht, wird bei 14 mm langen Embryonen dadurch gelöst, daß auch die vordern Hirnabschnitte, mit ihrer Innenseite nach außen gekehrt, nach vorn gewälzt werden, so daß sie über Augen- und Nasenregion zu liegen kommen. Das vorher hochgehobene verlängerte Mark sinkt wieder in die normale Lage zurück. Trotz aller massiven Lageveränderungen und Druckerhöhungen, die das Gehirn betrafen, ist seine innere Differenzierung ohne Störungen weiter fortgeschritten. Relativ stabile Verhältnisse treten ein, die weiteren Veränderungen des Gehirns sind nurmehr degenerativer Art.

Wenn wir die Ergebnisse von *K. Bonnevie* mit unsern eigenen Befunden vergleichen wollen, dann müssen wir von denjenigen Stadien ausgehen, die die Mißbildungen in statu nascendi zeigen: Dies ist bei Mäuseembryonen von 6 mm Länge der Fall. Das Kopfmesenchym ist in seiner Entwicklung zurückgeblieben, während das geschlossene Neuralrohr normal gewachsen ist. Um in der engen Umhüllung Platz zu finden, legt es sich in Krümmungen.

Die auf dieses Vorstadium sich entwickelnde Pseudencephalie faßt *K. Bonnevie* als rein mechanische Folge des in der Schädelhöhle herrschenden Platzmangels auf.

Zum Bilde einer Pseudencephalie gehört ein zum Teil offenes Neuralrohr. Wichtig ist dabei die Feststellung, daß das dorsale Klaffen des Gehirns nicht die Folge einer Verschußunfähigkeit der Medullarplatte ist, sondern erst sekundär durch das Platzen der Gehirnwand entsteht.

Wie reihen sich unsere Untersuchungsbefunde hier ein? Leider wiesen alle Embryonen ein relativ fortgeschrittenes Stadium der Mißbildung auf, so daß wir nur indirekt und mit entsprechender Zurückhaltung auf die Ausgangssituation schließen können. Aus unsern Beobachtungen können wir immerhin mit großer Wahrscheinlichkeit entnehmen, daß die Störung an einem ursprünglich normal gegliederten und *geschlossen* *gewesenen* Neuralrohr zur Auswirkung kam.

Wie wir schon weiter oben ausführten, war bei allen Keimlingen ein Mißverhältnis zwischen Hirnrohr und Schädelhöhle nachweisbar. Epidermis und Bindegewebe der Schädelkalotte bildeten eine zu enge, bei Embryo 235 auffallend dicke Bedeckung für das Gehirn, das mannigfache Form- und Lageveränderungen aufwies. Trotzdem Teile desselben durch die Einrisse in der Schädelkalotte nach außen gedrängt worden waren, so daß im Moment der Fixation ein gewisser Ausgleich geschaffen war, konnten diese schweren Störungen nicht mehr ausgeglichen werden. Die Ventrikellichtungen waren eng, ihre Wände in Falten gelegt und einander genähert. Besonders eindrucksvoll waren die Zerstörungen im Gebiete der beiden Großhirnhemisphären, die entweder in den Prolaps einbezogen oder als plattgedrückte und deformierte Gebilde zwischen Schädelwand und Zwischenhirn eingeklemmt waren. Bei den Embryonen 186, 303 und 261 waren Teile des Mittelhirns und die Kleinhirnwülste nach hinten in die Lichtung des 4. Ventrikels gepreßt worden und füllten die *Recessus laterales* fast ganz aus (Abb. 3, 10 und 18).

Die schwerste Konsequenz des Platzmangels ist die Sprengung der Schädelkalotte mit Prolaps einzelner Hirnabschnitte und damit verbundener sekundärer Eröffnung verschiedener Teile des Ventrikelsystems.

K. Bonnevie hat als Kriterium für das Vorstadium einer Pseudencephalie die Störung in der Relation der Wachstumsvorgänge zwischen dem Gehirn und seiner bindegewebigen Umhüllung angenommen. Soweit es unsere Befunde gestatten, glauben wir, dieser Annahme beipflichten zu können.

Wir reihen unsere Keimlinge in die Formengruppe der Pseudencephalie ein. Wenn sie sich weiterentwickelt hätten, wären jene weitgehenden Zer-

störungen entstanden, wie sie Embryo 303b (Abb. 24 ff.) in klarer und überzeugender Weise zeigt.

Unsere Ausführungen betrafen bis jetzt nur die eine Seite der Genese der von uns untersuchten Mißbildungen. Wie steht es mit der Frage nach der kausalen Genese? Was tragen die Untersuchungen von *Bonnerie* und unsere eigenen in dieser Richtung bei?

Die Pseudencephalie ist bei der Hausmaus eine rezessiv vererbte Mißbildung, deren erste Manifestation bereits im Stadium der Keimblattbildung als Störung der Trennung von Ektoderm und Entoderm sichtbar wird. Bleibt diese ganz aus, dann entwickeln sich die Keime nicht weiter und sterben ab, ist die Störung reversibel, dann geht die Entwicklung weiter, zeigt aber die auf S. 36 besprochenen Komplikationen.

Die Anamnesen unserer Keimlinge lassen uns leider in bezug auf die kausale Genese mehr oder weniger im Stich. In allen Fällen wurde der Abort aus medizinischer Indikation eingeleitet. Bei Fall 1 handelte es sich um die 5. Schwangerschaft einer Frau, die bereits 4 gesunde Kinder hatte; in Fall 2 wurde die Indikation wegen eines Hirntumors gestellt. Fall 3 läßt die Mitwirkung eines Erbfaktors vermuten: Die Mutter hatte 2 gesunde Kinder, dazu eine Frühgeburt im 7., einen Abort im 2. und im 3. Monat. Im vorliegenden Fall wurde die Uterotomie aus psychiatrischer Indikation vorgenommen. Aus der Anamnese von Fall 4 ist nichts Besonderes anzuführen, und die Herkunft der beiden Embryonen 303a und 303b war nicht mehr eruierbar.

Bei Embryo 1 haben wir als zusätzliche Störung rechts einen Defekt an der Wurzel der Wirbelbogen gefunden, der von der untern Hals- bis in die obere Lendenwirbelsäule reichte. Ventral von der Defektstelle sahen wir eine blutgefüllte Blase. Embryo 5 zeigte einen ausgedehnten Defekt im 2., 4. und 5. Interkostalraum, in dessen Bereich der Truncus sympathicus unterbrochen und die Pleura visceralis an verschiedenen Stellen fehlte, so daß die Lungenanlage an der hintern Brustwand fixiert war.

Das Vorkommen zusätzlicher Störungen an Stellen, die keine direkte Beziehung zu Schädel und Gehirn besitzen, weist auf die mögliche Wirkung von endogenen Faktoren bei der Entstehung der Mißbildung hin.

Unsere Vorstellungen über die Ursache von Mißbildungen beim Menschen haben unter dem Einfluß der neuesten Forschungen seit 1940 eine Revision erfahren. Während *Murphy* noch 1939 praktisch alle Mißbildungen auf endogene, hereditäre Ursachen zurückführte, werden heute auch andere, nicht endogene Faktoren als Grund anerkannt. In erster Linie nennen wir die durch Viren hervorgerufenen Embryopathien, wie die Embryopathia rubeolica, in deren Verlauf die Linsen, die Sinnesepithelien

des Innenohres, die Schmelzorgane der Zähne und die Septen des Herzens schwer geschädigt werden können (*Töndury* 1951–53). Auf der andern Seite liegen wichtige Untersuchungen vor über die Wirkung von Sauerstoff- oder Vitaminmangel auf die Embryogenese. Ohne auf sie einzutreten, weisen wir auf eine Arbeit von *Ingalls, Curley* und *Prindle* 1950 hin, in welcher durch Anoxämie hervorgerufene Anencephalie bei der Hausmaus beschrieben wird. Die Abbildungen zeigen bis in Einzelheiten Veränderungen, die mit den Beobachtungen von *Bonnerie* übereinstimmen.

Für die Beurteilung der kausalen Genese einer Mißbildung sind auch die neuesten Ergebnisse der Entwicklungsphysiologie maßgebend. Danach existieren in der Embryonalentwicklung Stadien, in welchen sich grundlegende Vorgänge abspielen und die gegen endogene und exogene Faktoren gleichermaßen empfindlich sind. Ein solches Stadium ist bei der Hausmaus, wie *Ingalls* zeigen konnte, der 8. Tag der Embryonalentwicklung. Bei seinen Anoxämieversuchen kam es immer dann zur Bildung einer Anencephalie, wenn das Muttertier in dieser Zeit dem Sauerstoffmangel ausgesetzt wurde.

Auch für die embryonale Entwicklung des Menschen wird es sich darum handeln, solchen empfindlichen Stadien nachzuspüren, sie genau zu untersuchen und mit den Ergebnissen der Laboratoriumstiere zu vergleichen. Das ist gleichzeitig der einzige Weg, der für die Klärung der Entstehung menschlicher Mißbildungen erfolgversprechend ist.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit haben wir über Befunde berichtet, die an 6 menschlichen Keimlingen mit Mißbildungen des Gehirns erhoben werden konnten. Allen 6 Keimlingen gemeinsam war ein Defekt in der Anlage der noch rein bindegewebigen Schädelkalotte, durch welchen mehr oder weniger ausgedehnte Teile des Hirnrohrs prolabierten. Hinsichtlich der Lokalisation fanden wir bei 3 Keimlingen den Defekt im Bereiche der Scheitelbeuge, wobei besonders das Mes- und Teile des Dienkephalon prolabiert waren, bei den 3 weiteren Feten lokalisierte sich dieser in der Stirnregion. Bei diesen Keimlingen waren die Derivate des Prosenkephalon in den Prolaps einbezogen.

Wir deuteten unsere Befunde als frühes Stadium einer in Entwicklung begriffenen Pseudencephalie. Die Befunde bei Embryo Nr. 6 scheinen diese Ansicht zu bestätigen: In der sehr engen Schädelhöhle fanden wir nurmehr die Derivate des Rhombencephalon. Die rostral davor gelegenen Abschnitte, die offenbar durch einen Defekt der Schädelkalotte in der Stirnregion nach außen getreten waren, fehlten bis auf geringfügige Reste.

VI. Literaturverzeichnis

- Bonnevie, K.*: Hereditary Hydrocephalus in the House Mouse. I. Manifestation of the hy-Mutation after birth and in Embryos 12 days old or more. Oslo 1943.
- Bonnevie, Brodal, Harkmark*: Hereditary Hydrocephalus in the House Mouse. II. The Anomalie of the Cerebellum: Partial defective Development of the Vermis. Oslo 1944.
- Bonnevie, K.*: Hereditary Hydrocephalus in the House Mouse. III. Manifestation of the hy-Mutation in Embryos 9–10 days old and younger. Oslo 1945.
- Bonnevie, Brodal*: Hereditary Hydrocephalus in the House Mouse. IV. The Development of the Cerebellar Anomalies during Foetal Life with notes on the normal Development of the Mouse Cerebellum. Oslo 1946.
- Bonnevie, K.*: Pseudencephalie als spontane rezessive Mutation bei der Hausmaus. Oslo 1936.
- Darveste, C.*: Recherches sur la production artificielle de monstruosités, Paris 1877.
- Ernst*: in Aschoffs Lehrbuch d. path. Anat. II. Band, 1928.
- Frazer, J. E.*: Report on an anencephalic Embryo. Journal of Anatomy and Physiology, 56. 1921/22.
- Grüneberg, H.*: Animal Genetics and Medicine. London 1947.
- Ingalls, Th. H., Curley, F. J. und Prindle, R. A.*: Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse. Amer. Journ. of Diseases of children, 80, 1950.
- Schenk, R.*: Über quantitativ gestufte Defektversuche an der dorsalen Urmundlippe junger Gastrulae von Triton alpestris, Roux Archiv f. Entw. mech., 145, 1952.
- Sternberg, H.*: Über Spaltbildungen des Medullarrohres bei jungen menschlichen Embryonen, ein Beitrag zur Entstehung der Anencephalie und der Rhachischisis. Virchows Archiv für path. Anatomie, 272. 1929.
- Töndury, G.*: Mißbildung und Experiment. Vierteljahresschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich, 1943.
- Töndury, G.*: Les embryopathies causées par des viroses de la grossesse. Etudes néonatales, Vol. 2/2, 1953.
- Veraguth, O.*: Übernieder differenzierte Mißbildungen des Zentralnervensystems. Leipzig 1901.

Herrn Prof. Dr. G. Töndury danke ich herzlich für seine Hilfe bei der Verfassung dieser Arbeit. Danken möchte ich auch Herrn PD Dr. R. Schenk für die Herstellung der Photographien.

Curriculum vitae

Am 20. November 1924 in Scuol-Schuls geboren. Ich besuchte die Primarschule in Chur und von 1937–44 das Gymnasium an der Bündner Kantonsschule. Die vorklinischen Semester absolvierte ich in Basel (1945 erstes und 1947 zweites Propädeutikum), die ersten beiden klinischen Semester in Lausanne. Seit 1948 an der Universität Zürich immatrikuliert, bestand ich 1951 die Fachprüfung. Im März 1952 trat ich als Assistent ins Anatomische Institut ein.

